

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019742

International filing date: 24 December 2004 (24.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-432776  
Filing date: 26 December 2003 (26.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

24.12.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月 2 6 日  
Date of Application:

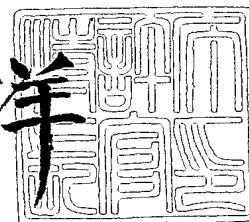
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 3 2 7 7 6  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 4 3 2 7 7 6 ]

出      願      人            協和醗酵工業株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    2 月    3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号    出証特 2 0 0 5 - 3 0 0 6 4 2 1

【書類名】 特許願  
【整理番号】 H15-2074K7  
【提出日】 平成15年12月26日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C 49/29  
A61K 31/122 ADU

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 北村 雄志

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 奈良 真二

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 中川 啓

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会社 東京  
研究所内  
【氏名】 中津 理恵子

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 中嶋 孝行

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 曾我 史朗

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 梶田 治郎

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 神田 裕

【特許出願人】  
【識別番号】 000001029  
【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社  
【代表者】 松田 譲

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 008187  
【納付金額】 21,000円

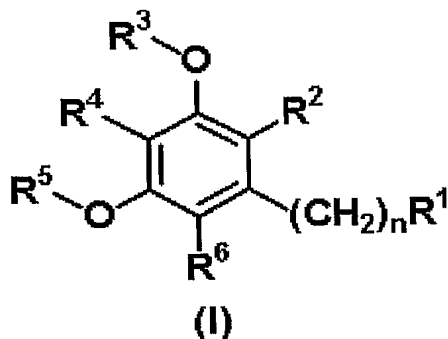
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式(I)

【化 1】



{式中、nは0～10の整数を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  [式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  (式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ前記R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>と同義である)を表すか、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または $-\text{OR}^{13}$  (式中、R<sup>13</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す)を表し、

R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基 (ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く)を表し、

R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、カルバモイル、スルファモイル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、複素環カルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換



のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾールを除く）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す} で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 2】

$R^1$  が水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ （式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である）または  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である）である請求項 1 記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 3】

$R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ （式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である）または  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である）である請求項 1 記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 4】

$R^2$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項 1～3 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 5】

$R^2$  が置換もしくは非置換のアリールである請求項 1～3 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 6】

$R^2$  が置換もしくは非置換のフェニルである請求項 1～3 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 7】

$R^2$  が置換もしくは非置換のフリルである請求項 1～3 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 8】

$R^4$  が水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである請求項 1～7 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 9】

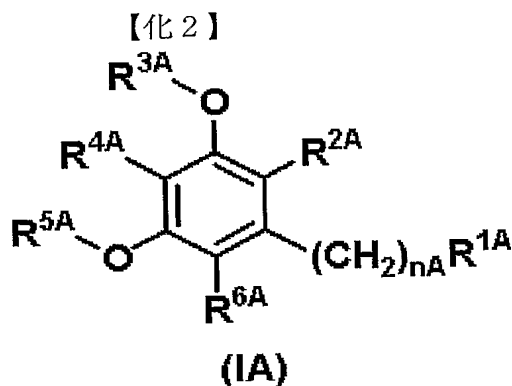
$R^3$  および  $R^5$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである請求項 1～8 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 10】

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である請求項 1～7 のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 11】

一般式 (IA)



[式中、 $R^{2A}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）を表し、

$R^{3A}$  および  $R^{5A}$  は同一または異なって、水素原子、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^{4A}$  は水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

$nA$  は 0～5 の整数を表し、

(1)  $nA$  が 0 であるとき、

$R^{1A}$  は水素原子、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ （式中、Ph はフェニルを表す）、 $-\text{C}(\text{H}(\text{OCH}_3)\text{Ph})$ （式中、Ph は前記と同義である）、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー 1-エニルを表し、

$R^{1A}$  が水素原子であるとき、

$R^{6A}$  は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

$R^{1A}$  がメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ （式中、Ph は前記と同義である）、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー 1-エニルであるとき、

$R^{6A}$  はハロゲンを表し、

(2)  $nA$  が 1～5 の整数であるとき、

$R^{1A}$  はヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ （式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である）、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である）または  $-\text{OR}^{13}$ （式中、 $R^{13}$  は前記と同義である）を表し、

$R^{6A}$  は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、

ただし、

(i)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  がイソプロピルであるとき、

$R^{6A}$  は水素原子ではなく、

(ii)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  がメチルであるとき、

$R^{6A}$  は水素原子、ブromo、エチル、1-ヒドロキシエチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、ビニルおよびカルボキシではなく、

(iii)  $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  が、同一でtert-ブチルまたはベンジルであるとき、

— $(CH_2)_n R^{1A}$  はヒドロキシメチルまたは2-クロロアリルではなく、

(iv)  $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、 $R^{3A}$  がベンジルまたはアセチルであり、かつ  $R^{5A}$  がメチルであるとき、または

$R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{5A}$  がメチルであるとき、

— $(CH_2)_n R^{1A}$  は2-(アセチルアミノ)プロピルおよび2-(置換低級アルカノイルアミノ)プロピルではなく、

(v)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{6A}$  がカルボキシであるとき、または、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{3A}$  がメチルであるとき、

— $(CH_2)_n R^{1A}$  はn-ペンチルではなく、

(vi)  $R^{3A}$  および  $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、かつ  $R^{6A}$  がエチルであるとき

、

— $(CH_2)_n R^{1A}$  はn-プロピルではなく、

(vii)  $R^{3A}$  がメチルであり、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{5A}$  が4-メトキシベンジルであるとき、

— $(CH_2)_n R^{1A}$  は— $(CH_2)_3 CH=CH_2$  および— $(CH_2)_5 CH=CH_2$  ではなく、

(viii)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ

— $(CH_2)_n R^{1A}$  が

(a)n-ペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は、2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルではなく、

(b)n-ヘキシルであるとき、

$R^{2A}$  は、4, 6-ジ(置換フェニル)トリアゾール-2-イルおよび3, 6-ジ(置換フェニル)-1, 2, 4-トリアジン-5-イルではなく、

(c)n-ヘプチルであるとき、

$R^{2A}$  は、置換トリアゾリルではなく、

(ix)  $R^{3A}$  が水素原子またはアセチルであり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ— $(CH_2)_n R^{1A}$  がエチルまたはn-プロピルであるとき、

$R^{2A}$  は、5位に置換基を有する2-アミノピリミジン-4-イルではなく、

(x)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子であり、 $R^{6A}$  がメトキシであり、かつ— $(CH_2)_n R^{1A}$  が3-メチルブター-2-エン-1-イルまたは3-ヒドロキシ-3-メチルブチルであるとき、

$R^{2A}$  は、7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-3-イルおよび6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-8-イルではない] で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 1 2】

$R^{2A}$  が置換もしくは非置換のフェニルである請求項 1 1 記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 1 3】

$R^{2A}$  が置換もしくは非置換のフリルである請求項 1 1 記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 1 4】

$R^{3A}$  および  $R^{5A}$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである請求

項 11～13 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 15】

$R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子である請求項 11～13 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 16】

$nA$  が 1～5 の整数である請求項 11～15 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 17】

請求項 11～16 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 18】

請求項 11～16 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項 19】

請求項 11～16 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

【請求項 20】

請求項 11～16 のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】Hsp90ファミリー蛋白質阻害剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤に関する。

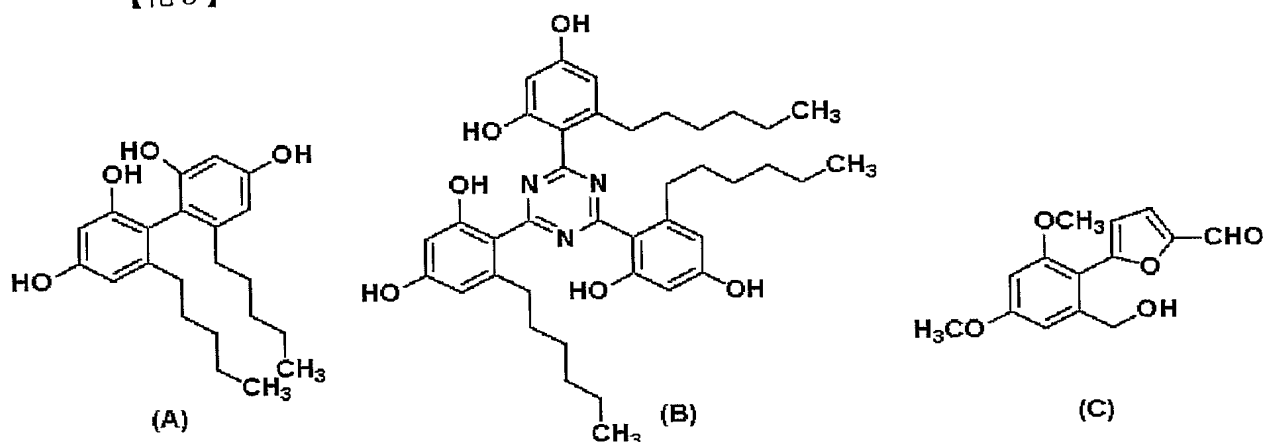
【背景技術】

【0002】

ベンゼン誘導体としては、化合物A (非特許文献1参照)、化合物B (特許文献1、特許文献2等参照)、化合物C (非特許文献2参照) などが知られている。

【0003】

【化3】



【0004】

また、ヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質に結合する化合物としては、ゲルダナマイシン (Geldanamycin)、ハービマイシンなどのベンゾキノナンサンマイシン系抗生物質およびラディシコール (Radicicol) [セル・ストレス&シャペロンズ (Cell Stress & Chaperones), 3, 100-108(1998)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 42, 260-266(1999)]、さらには、プリン誘導体およびピラゾール誘導体が知られている (WO 03/037860, W003/055860)。これらの化合物はいずれもHsp90ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。したがって、Hsp90ファミリー蛋白質に結合する化合物は、Hsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療薬として有用であると考えられる。

【0005】

Hsp90ファミリー蛋白質としては、Hsp90  $\alpha$  蛋白質、Hsp90  $\beta$  蛋白質、grp94、hsp75/TRAP1などが知られている [ファーマコロジー&セラピューティクス (Pharmacology & Therapeutics), 79, 129-168(1998)、モレキュラー・エンドクリノーロジー (Molecular Endocrinology), 13, 1435-1448(1999)など]。

【特許文献1】米国特許第3118887号明細書

【特許文献2】米国特許第3268474号明細書

【非特許文献1】「ジャーナル・オブ・ナチュラール・プロダクト (J. Nat. Prod.)」, 1985年, 第48巻, p.660-663

【非特許文献2】「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 1999年, 第40巻, p.4769-4773

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、ベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤などを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

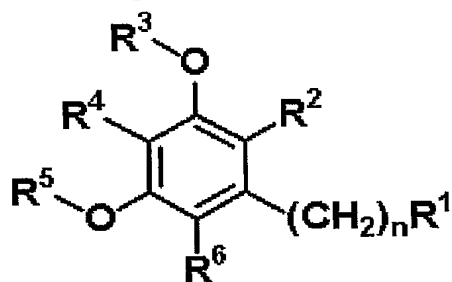
【0007】

本発明は、以下の(1)～(20)に関する。

(1) 一般式(I)

【0008】

【化4】



(I)

【0009】

{式中、nは0～10の整数を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>〔式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>（式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ前記R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>と同義である）を表すか、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する〕または-OR<sup>13</sup>（式中、R<sup>13</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す）を表し、

R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）を表し、

R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、カルバモイル、スルファモイル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、複素環カルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは

非置換のアロイルを表し、

$R^4$  および  $R^6$  は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾールを除く）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す} で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【0010】

(2)  $R^1$  が水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) または  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である) である上記 (1) 記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【0011】

(3)  $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) または  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ前記と同義である) である上記 (1) 記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【0012】

(4)  $R^2$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(5)  $R^2$  が置換もしくは非置換のアリールである上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(6)  $R^2$  が置換もしくは非置換のフェニルである上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【0013】

(7)  $R^2$  が置換もしくは非置換のフリルである上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(8)  $R^4$  が水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである上記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

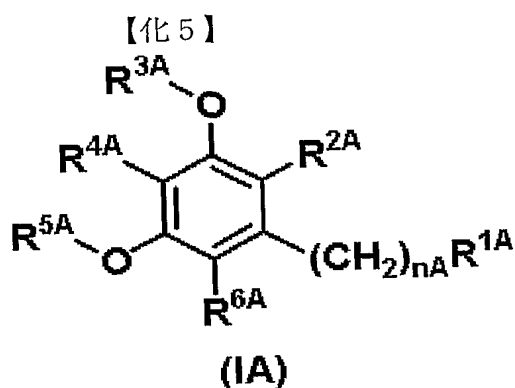
(9)  $R^3$  および  $R^5$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである上記 (1) ~ (8) のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

【0014】

(10)  $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である上記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(11) 一般式 (IA)

【0015】



【0016】

〔式中、 $R^{2A}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）を表し、

$R^{3A}$ および $R^{5A}$ は同一または異なって、水素原子、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^{4A}$ は水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

$nA$ は0～5の整数を表し、

(1)  $nA$ が0であるとき、

$R^{1A}$ は水素原子、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ （式中、Phはフェニルを表す）、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{Ph}$ （式中、Phは前記と同義である）、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー1-エニルを表し、

$R^{1A}$ が水素原子であるとき、

$R^{6A}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

$R^{1A}$ がメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ （式中、Phは前記と同義である）、プロピオニル、ベンゾイル、ジオキソラニル、置換もしくは非置換のビニルまたは置換もしくは非置換のプロパー1-エニルであるとき、

$R^{6A}$ はハロゲンを表し、

(2)  $nA$ が1～5の整数であるとき、

$R^{1A}$ はヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である）、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ前記と同義である）または $-\text{OR}^{13}$ （式中、 $R^{13}$ は前記と同義である）を表し、 $R^{6A}$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基（ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く）、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、



ただし、

(i)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  がイソプロピルであるとき、

$R^{6A}$  は水素原子ではなく、

(ii)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  がメチルであるとき、

$R^{6A}$  は水素原子、プロモ、エチル、1-ヒドロキシエチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、ビニルおよびカルボキシではなく、

(iii)  $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  が、同一でtert-ブチルまたはベンジルであるとき、

$-(CH_2)_n R^{1A}$  はヒドロキシメチルまたは2-クロロアリルではなく、

(iv)  $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、 $R^{3A}$  がベンジルまたはアセチルであり、かつ  $R^{5A}$  がメチルであるとき、または

$R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{5A}$  がメチルであるとき、

$-(CH_2)_n R^{1A}$  は2-(アセチルアミノ)プロピルおよび2-(置換低級アルカノイルアミノ)プロピルではなく、

(v)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{6A}$  がカルボキシであるとき、または、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{3A}$  がメチルであるとき、

$-(CH_2)_n R^{1A}$  はn-ペンチルではなく、

(vi)  $R^{3A}$  および  $R^{4A}$  が水素原子であり、 $R^{5A}$  がメチルであり、かつ  $R^{6A}$  がエチルであるとき

$-(CH_2)_n R^{1A}$  はn-プロピルではなく、

(vii)  $R^{3A}$  がメチルであり、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $R^{5A}$  が4-メトキシベンジルであるとき、

$-(CH_2)_n R^{1A}$  は  $-(CH_2)_3 CH=CH_2$  および  $-(CH_2)_5 CH=CH_2$  ではなく、

(viii)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $-(CH_2)_n R^{1A}$  が

(a) n-ペンチルであるとき、

$R^{2A}$  は、2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルではなく、

(b) n-ヘキシルであるとき、

$R^{2A}$  は、4, 6-ジ(置換フェニル)トリアゾール-2-イルおよび3, 6-ジ(置換フェニル)-1, 2, 4-トリアジン-5-イルではなく、

(c) n-ヘプチルであるとき、

$R^{2A}$  は、置換トリアゾリルではなく、

(ix)  $R^{3A}$  が水素原子またはアセチルであり、 $R^{5A}$  がメチルであり、 $R^{4A}$  および  $R^{6A}$  が水素原子であり、かつ  $-(CH_2)_n R^{1A}$  がエチルまたはn-プロピルであるとき、

$R^{2A}$  は、5位に置換基を有する2-アミノピリミジン-4-イルではなく、

(x)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子であり、 $R^{6A}$  がメトキシであり、かつ  $-(CH_2)_n R^{1A}$  が3-メチルブター-2-エン-1-イルまたは3-ヒドロキシ-3-メチルブチルであるとき、

$R^{2A}$  は、7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-3-イルおよび6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン-8-イルではない] で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0017】

(12)  $R^{2A}$  が置換もしくは非置換のフェニルである上記(11)記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(13)  $R^{2A}$  が置換もしくは非置換のフリルである上記(11)記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(14)  $R^{3A}$  および  $R^{5A}$  が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである上記(11)～(13)のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

**【0018】**

(15)  $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $R^{5A}$  が水素原子である上記 (11) ~ (13) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(16)  $nA$  が 1~5 の整数である上記 (11) ~ (15) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(17) 上記 (11) ~ (16) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

**【0019】**

(18) 上記 (11) ~ (16) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤。

(19) 上記 (11) ~ (16) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質または Hsp90 ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療剤。

**【0020】**

(20) 上記 (11) ~ (16) のいずれかに記載のベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

**【発明の効果】****【0021】**

本発明により、ベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Hsp90 ファミリー蛋白質阻害剤などが提供される。

**【発明を実施するための最良の形態】****【0022】**

一般式 (I) などの各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1~8 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられ、ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノカルボニルにおける 2 個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

**【0023】**

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2~8 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、プロパー 1-エニル、イソプロペニル、クロチル、ブター 1-エン-1-イル、ブター 2-エン-1-イル、ブター 3-エン-1-イル、ペンター 2-エン-1-イル、3-メチルブター 1-エン-1-イル、3-メチルブター 2-エン-1-イル、ペンター 4-エン-1-イル、ヘキサー 2-エン-1-イル、ヘキサー 5-エン-1-イル、ヘプター 2-エン-1-イル、オクター 2-エン-1-イルなどがあげられる。

**【0024】**

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 2~8 のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルなどがあげられる。

低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシおよび 2- (置換低級アルカノイルアミノ) プロピルの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数 1~7 のアルカノイル、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどがあげられる。

**【0025】**

シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

アリール、アリールスルホニル、アリールオキシおよびアロイルのアリール部分として

は、例えば炭素数6～14の単環式、二環式または三環式のアリール、具体的にはフェニル、インデニル、ナフチル、アントリルなどがあげられる。

#### 【0026】

アラルキルとしては、例えば炭素数7～15のアラルキル、具体的にはベンジル、フェニル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどがあげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、オキソオキサジアゾリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、ジベンゾフラニルなどがあげられる。

#### 【0027】

複素環基、複素環アルキルおよび複素環カルボニルオキシの複素環基部分としては、例えば前記芳香族複素環基の定義であげた基に加え、脂環式複素環基があげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、オキサジアゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル、ジオキソラニル、ベンゾジオキソラニル、ベンゾピラニルなどがあげられる。

#### 【0028】

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどがあげられる。

#### 【0029】

複素環アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキルにおける置換基(A)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

#### 【0030】

置換基(A)で示したハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、

低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義であり、低級アルコキシイミノの低級アルコキシ部分は前記低級アルコキシと同義であり、低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分は前記低級アルカノイルと同義である。

**【0031】**

置換基(A)で示した置換低級アルコキシ、置換低級アルキルアミノカルボニルおよび置換ジ低級アルキルアミノカルボニルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシなどがあげられ、置換基(a)で示したハロゲンおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義である。置換基(A)で示した置換低級アルカノイルアミノにおける置換基(b)としては、例えば下記置換基(B)で例示する基と同様な基などがあげられる。

**【0032】**

置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイルオキシ、置換ビニル、置換プロパー1-エニルおよび2-（置換低級アルカノイルアミノ）プロピルにおける置換基(B)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

**【0033】**

置換基(B)で示したハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義であり、置換低級アルコキシにおける置換基(c)としては、同一または異なって例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲンなどがあげられ、置換基(c)で示したハロゲンは前記と同義である。

**【0034】**

置換シクロアルキル、置換アリールスルホニル、置換アリールオキシ、置換アラルキル、置換アロイル、置換複素環アルキルおよび隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基(C)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、複素環カルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリールなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

**【0035】**

置換基(C)で示したハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、複素環アルキルおよびアリールは、それぞれ前記と同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、複素環カルボニルの複素環基部分は前記複素環基と同義である。

**【0036】**

置換基(C)で示した置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基としては、上記置換基(a)と同様な置換基などがあげられ、置換複素環基、置換複素環アルキルおよび置換アリールにおける置換基(d)としては、同一または異なって例えば置換数1~3のヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシなどがあげられ、置換基(d)で示したハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義である。

**【0037】**

置換アリール、置換フェニル、置換複素環基、置換芳香族複素環基、置換ピラゾリル、置換フリル、置換トリアゾールおよび5位に置換基を有する2-アミノピリミジン-4-イルにおける置換基(D)としては、同一または異なって例えば置換数1~4の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアミノ、置換もしくは非置換のアリールスルホニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアロイルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。

#### 【0038】

置換基(D)で示したハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、アリールオキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、アリール、アラルキルおよび複素環アルキルは、それぞれ前記と同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、複素環アルキルオキシの複素環アルキル部分は前記複素環アルキルと同義であり、低級アルキルスルホニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ低級アルキルアミノカルボニルアミノの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、アリールスルホニルアミノのアリール部分は前記アリールと同義であり、低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分は前記低級アルカノイルと同義であり、アロイルアミノのアロイル部分は前記アロイルと同義である。なお、ジ低級アルキルアミノカルボニルアミノにおける2個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

#### 【0039】

置換基(D)で示した置換低級アルコキシ、置換低級アルキルスルホニル、置換シクロアルキル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルアミノカルボニル、置換ジ低級アルキルアミノカルボニル、置換低級アルキルアミノ、置換ジ低級アルキルアミノ、置換低級アルキルスルホニルアミノ、置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換ジ低級アルキルアミノカルボニルアミノ、置換低級アルカノイルアミノおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、例えば上記置換基(a)と同様な置換基などがあげられ、置換アリール、置換アラルキル、置換複素環基、置換複素環アルキル、置換アリールオキシ、置換アラルキルオキシ、置換複素環アルキルオキシ、置換アリールスルホニルアミノおよび置換アロイルアミノにおける置換基としては、例えば上記置換基(d)と同様な置換基などがあげられる。

#### 【0040】

置換基(D)で示した置換低級アルキルにおける置換基(e)としては、同一または異なって例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、 $-NR^{14}R^{15}$  (式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたは複素環アルキルを表す) などがあげられ、置換基(e)で示したハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニルおよび複素環アルキルは、それぞれ前記と同義であり、低級アルコキシイミノの低級アルコキシ部分は前記低級アルコキシと同義である。

## 【0041】

置換基(D)で示した置換低級アルケニルにおける置換基(f)としては、同一または異なって例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノなどがあげられ、置換基(f)で示したハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アロイルおよび低級アルコキシカルボニルは、それぞれ前記と同義である。

## 【0042】

4, 6-ジ(置換フェニル) トリアゾール-2-イルおよび3, 6-ジ(置換フェニル)-1, 2, 4-トリアジン-5-イルにおける置換基としては、例えば上記置換基(d)と同様な置換基などがあげられる。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。他の式番号の化合物についても同様である。

## 【0043】

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばグリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

## 【0044】

Hsp90ファミリー蛋白質阻害とは、Hsp90ファミリー蛋白質とHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)との結合を阻害することを意味する。

Hsp90ファミリー蛋白質としては、例えばHsp90 $\alpha$ 蛋白質、Hsp90 $\beta$ 蛋白質、grp94、hsp75/TRAP1などがあげられる。

Hsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質は、Hsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質であればいずれでもよいが、例えばEGFR、Erb-B2、Bcr-Abl、src、raf-1、AKT、Flt-3、PLK、Weel、FAK、cMET、hTERT、HIF1- $\alpha$ 、変異p53、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体などがあげられる[エキスパート・オピニオン・オン・バイオリジカル・セラピー(Expert Opinion on Biological Therapy), 2, 3-24 (2002)]。

## 【0045】

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護など[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T.W.Green)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など]の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

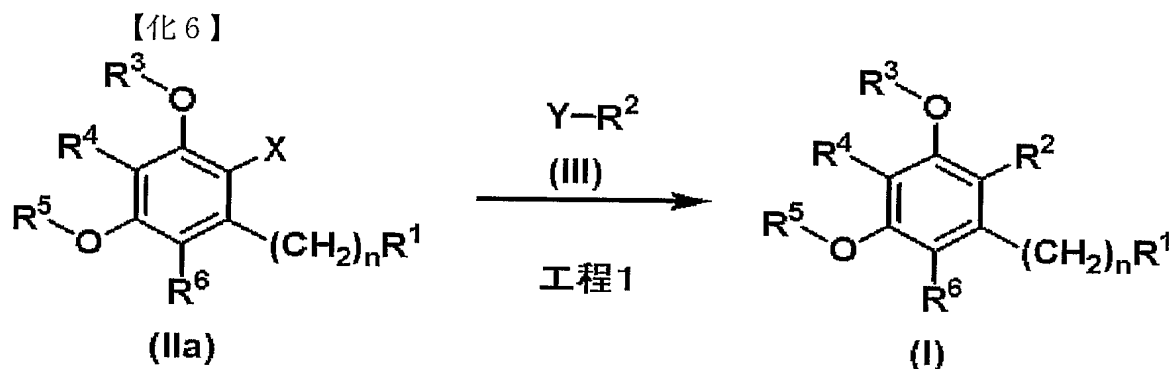
## 【0046】

化合物(I)およびその中間体は、例えば以下に示す製造法1~製造法5などによって得ることができる。

## 製造法1

化合物(I)は、以下の工程により製造することができる。

## 【0047】



## 【0048】

〔式中、 $R^1 \sim R^6$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、 $X$  はハロゲン（該ハロゲンは前記と同義である）を表し、 $Y$  は  $-B(OR^x)_2$ （式中、 $R^x$  は水素原子または低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である）または  $-Sn(R^y)_3$ （式中、 $R^y$  は低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である）を表す〕

（工程1）

化合物(I)は、化合物(IIa)と1~10当量の化合物(III)とを、触媒存在下、必要に応じて例えば炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸フッ化セシウムなどの炭酸塩存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。

## 【0049】

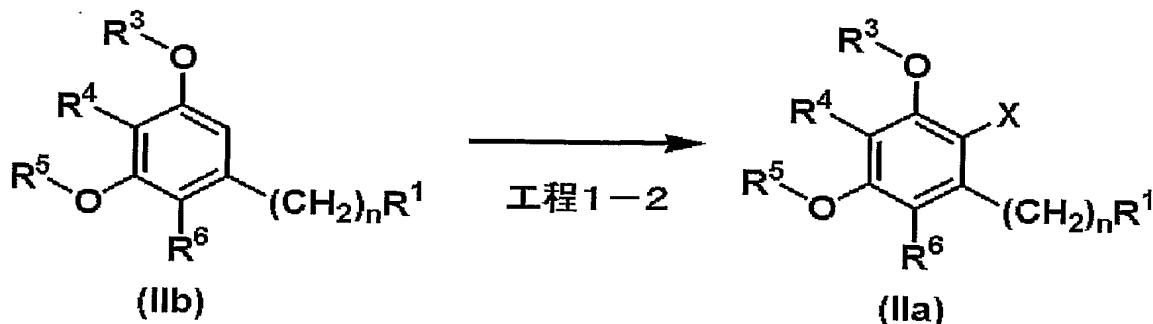
触媒としては、例えばビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)などの遷移金属触媒、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムと2-（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニルの組み合わせ、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムとトリフェニルホスフィンの組み合わせなどがあげられ、化合物(IIa)に対して、好ましくは0.001~1当量用いられる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、水、これらの混合溶媒などがあげられる。反応は、通常-50℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間行われる。

## 【0050】

なお、原料化合物(IIa)は市販品として、または公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版（Comprehensive Organic Transformations, second edition）、ラロック（R. C. Larock）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1999年）など〕もしくはそれらに準じた方法により得ることができ、例えば以下の工程により製造することもできる。

## 【0051】

## 【化7】



## 【0052】

（式中、 $R^1$ 、 $R^3 \sim R^6$ 、 $n$  および  $X$  はそれぞれ前記と同義である）

化合物(IIa)は、化合物(IIb)を不活性溶媒中、1~2当量の例えば*N*-ブromoコハク酸イ

ミド、N-クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素、ヨウ素と[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼンの組み合わせなどの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0℃～50℃の間の温度で、5分間～24時間行われる。

### 【0053】

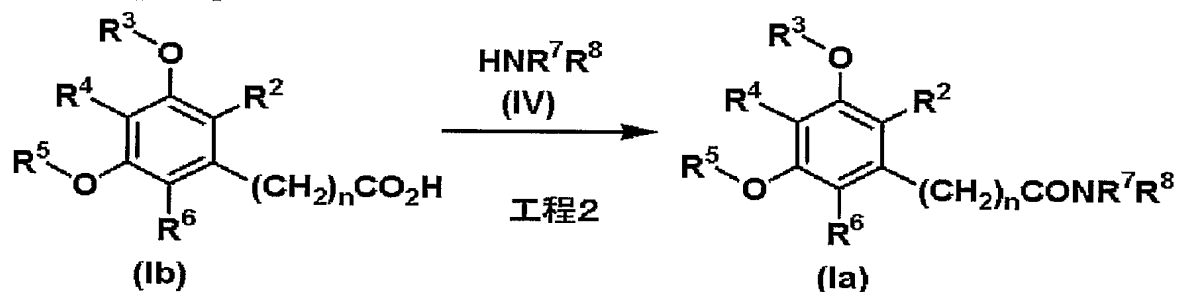
原料化合物(IIb)および原料化合物(III)は、市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]もしくはそれらに準じた方法により、それぞれ得ることができる。

### 製造法2

化合物(I)のうち、 $R^1$ が $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ である化合物(Ia)は、以下の方法により製造することもできる。

### 【0054】

#### 【化8】



### 【0055】

(式中、 $R^2 \sim R^8$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である)

#### (工程2)

化合物(Ia)は、化合物(Ib)と化合物(IV)との縮合反応により得ることができる。

例えば、化合物(Ib)を溶媒中、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミドなどの活性化剤および縮合剤存在下、化合物(IV)と反応させることにより化合物(Ia)を得ることができる。また、必要に応じて1～20当量の塩基を添加して反応を行うことも可能である。通常、化合物(Ib)に対して、縮合剤、活性化剤および化合物(IV)はそれぞれ1～20当量用いられ、反応は-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間～24時間行われる。

### 【0056】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソブチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、これらの混合溶媒などがあげられる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩、ポリマーバウンド-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド、トリフェニルホスフィンオキシド・トリフルオロメタンスルホン酸無水物などがあげられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物などがあげられる。

### 【0057】

また、化合物(Ib)をあらかじめ活性化剤で処理してから反応に用いること、または常法



に従って、化合物(Ib)のカルボキシ基を酸塩化物、酸臭化物、p-ニトロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロチオフェノキシカルボニルなどの反応性の高い基に変換してから反応に用いることもできる。

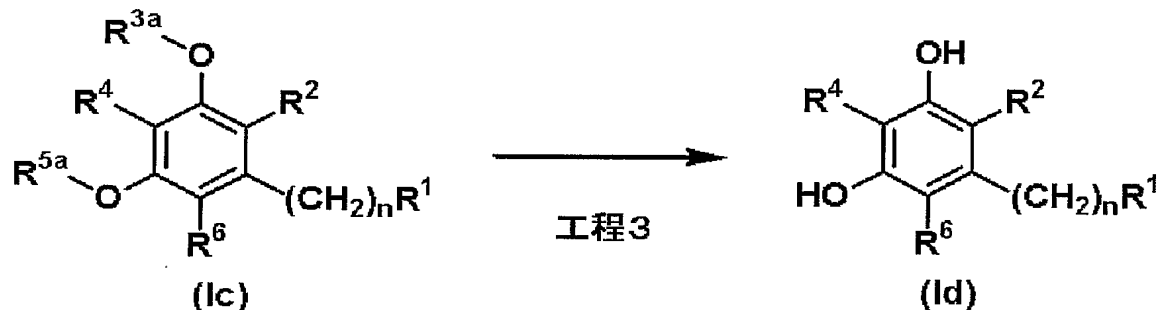
なお、原料化合物(Ib)は製造法1、公知の方法(例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 93, 6708-9 (1971)など)またはそれらに準じた方法により得ることができ、原料化合物(IV)は市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

### 製造法3

$R^3$ および $R^{5a}$ が水素原子である化合物(Id)は、 $R^3$ が $R^{3a}$ (式中、 $R^{3a}$ は、前記 $R^3$ の定義中、水素原子を除いたものと同義である)であり、 $R^5$ が $R^{5a}$ (式中、 $R^{5a}$ は、前記 $R^5$ の定義中、水素原子を除いたものと同義である)である化合物(Ic)から、以下の工程により製造することもできる。

【0058】

【化9】



【0059】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ および $n$ はそれぞれ前記と同義である)

(工程3)

化合物(Id)は、化合物(Ic)を例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中、例えば三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化アルミニウム、四塩化チタンまたはそれらの錯体などのルイス酸で処理することにより得ることができる。通常、化合物(Ic)に対して、ルイス酸は1~20当量用いられ、反応は-78℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

【0060】

また、化合物(Ic)のうち、 $R^{3a}$ および $R^{5a}$ がアリルである化合物(Ic-i)からは、化合物(Ic-i)を不活性溶媒中、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム錯体とギ酸アンモニウムなどのギ酸塩の組み合わせ、例えばトリブチルスズヒドリドなどの典型金属水素化物、例えばモルホリンなどの二級アミン、例えばジメドンなどの活性メチレン化合物などの求核剤で処理することにより化合物(Id)を得ることができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、酢酸、1,4-ジオキサンなどがあげられる。これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

【0061】

また、化合物(Ic-i)を、例えば酢酸、ギ酸などの有機酸中またはそれらとテトラヒドロフランの混合溶媒中、例えばトリフェニルホスフィンなどの配位子存在下または非存在下、例えば酢酸パラジウム(II)で処理するか、または例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム錯体、二酸化セレンなどで処理することにより化合物(Id)を得ることができる。これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

## 【0062】

また、化合物(Ic)のうち、 $R^{3a}$ および $R^{5a}$ がメトキシメチルである化合物(Ic-ii)からは、化合物(Ic-ii)を溶媒中、例えば塩酸、酢酸などの酸で処理することにより化合物(Id)を得ることもできる。溶媒としては、例えば水、メタノール、イソプロピルアルコールなどのプロトン性溶媒、これらと1, 4-ジオキサンなどの不活性溶媒との混合溶媒などがあげられる。これらの反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。

## 【0063】

また、化合物(Ic)のうち、 $R^{3a}$ および $R^{5a}$ がベンジルである化合物(Ic-iii)からは、化合物(Ic-iii)を溶媒中、例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケルなどの金属触媒存在下、水素または例えばギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、リン酸二水素ナトリウム、ヒドラジンなどの水素源で処理することにより化合物(Id)を得ることもできる。溶媒としては、例えば水、メタノール、イソプロピルアルコールなどのプロトン性溶媒、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性溶媒などがあげられる。これらの反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、0.01 MPaから1 MPaの間の圧力で、5分間～200時間行われる。

## 【0064】

また、化合物(Ic)における $R^{3a}$ と $R^{5a}$ が異なる場合には、上記の方法を適宜組み合わせることにより目的とする化合物(Id)を得ることもができる。

化合物(I)のうち、 $R^3$ と $R^5$ のどちらか一方が水素原子である化合物(Ie)は、化合物(Ic)から上記の方法において例えば試薬の当量数、反応温度などを調整することにより得ることができる。

## 【0065】

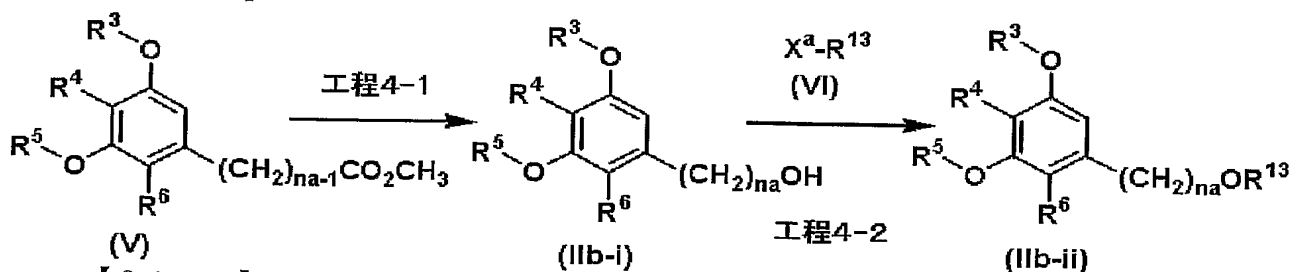
なお、原料化合物(Ic)は、製造法1、製造法2もしくは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

## 製造法4

製造法1で原料として使用される化合物(IIb)のうち、 $R^1$ が $-OR^{13}$ (式中、 $R^{13}$ は前記と同義である)であり、かつnが1～10の整数である化合物(IIb-ii)は、以下の方法により製造することもできる。

## 【0066】

## 【化10】



## 【0067】

(式中、 $R^3 \sim R^6$ および $R^{13}$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^a$ は前記Xと同義であり、naは1～10の整数を表す)

## (工程4-1)

化合物(IIb-i)は、化合物(V)を不活性溶媒中、1～5当量の例えば水素化イソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタンなどがあげられる。反応は、通常-78℃から用いる溶媒の沸点の間で、5分間～24時間行われる。

## 【0068】

なお、原料化合物(V)は、市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程4-2)

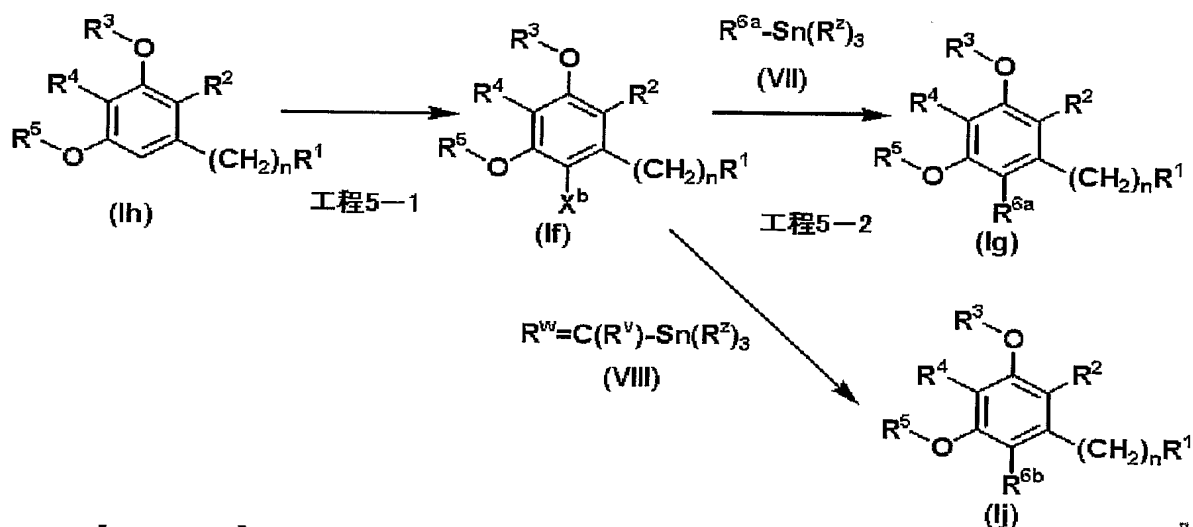
化合物(IIb-ii)は、化合物(IIb-i)を不活性溶媒中、1~5当量の例えば水素化ナトリウムなどで処理した後、1~5当量の化合物(VI)と反応させることにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間行われる。

## 製造法5

化合物(I)のうち、 $R^6$ がハロゲンである化合物(If)、 $R^6$ が $R^{6a}$ (式中、 $R^{6a}$ は $R^6$ の定義中、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す)である化合物(Ig)または $R^6$ が $R^{6b}$ (式中、 $R^{6b}$ は $R^6$ の定義中の置換もしくは非置換の低級アルカノイルのうち、該低級アルカノイルのカルボニル部分に隣接する炭素原子上に少なくとも1つの水素原子を有する置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表す)である化合物(Ij)は、以下の方法により製造することもできる。

## 【0069】

## 【化11】



## 【0070】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ およびnはそれぞれ前記と同義であり、 $X^b$ は前記Xと同義であり、 $R^z$ は低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義であり、 $R^v$ はメトキシまたはエトキシを表し、 $R^w$ は $R^{6b}$ で定義した置換もしくは非置換の低級アルカノイルの置換もしくは非置換の低級アルキル部分から、該低級アルカノイルのカルボニル部分に隣接する炭素原子上の水素原子を1つ除いたものと同義である)

(工程5-1)

化合物(If)は、化合物(Ih)を不活性溶媒中、1~2当量の例えばN-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素、ヨウ素と[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼンの組み合わせなどの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0℃~50℃の間の温度で、5

分間～24時間行われる。

【0071】

なお、原料化合物(Ih)は、製造法1～3もしくは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程5-2)

化合物(Ig)は、化合物(If)を不活性溶媒中、0.01～1当量の例えばビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムと2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ピフェニルの組み合わせ、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムとトリフェニルホスフィンの組み合わせなどの存在下、1～5当量の化合物(VII)と反応させ、必要に応じて例えば塩酸などの酸で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えば1,2-ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、これらの混合溶媒などがあげられる。反応は、通常50℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。

【0072】

また、化合物(Ij)は、化合物(VII)の代わりに化合物(VIII)を用いて、上記と同様に化合物(If)と反応させ、得られた化合物を例えば塩酸などの酸で処理することにより得ることができる。

なお、原料化合物(VII)および原料化合物(VIII)は、市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]に記載の方法もしくはそれらに準じた方法により、それぞれ得ることができる。

【0073】

さらに、化合物(I)、原料化合物および中間体化合物における各官能基の変換および置換基に含まれる官能基の変換は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法によって行うことができる。

【0074】

上記の方法などを適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法を適当に組み合わせて、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

【0075】

化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を、本発明のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

化合物(I)の塩を取得したい場合には、化合物(I)の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物(I)が遊離の形で得られるときは化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

【0076】

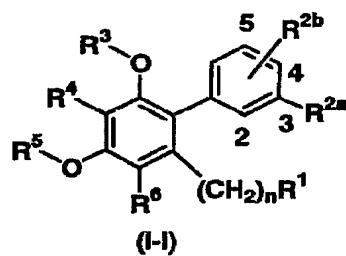
また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物

の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

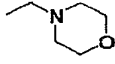
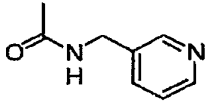
本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1表、第2表および第3表に示す。なお、表中のPhはフェニルを表し、R<sup>2b</sup>における基の前に記載した数字は、フェニル上のそれぞれの置換位置を表す。

【 0 0 7 7 】

【表 1】



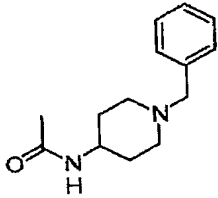
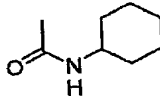
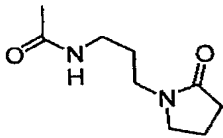
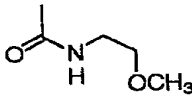
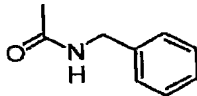
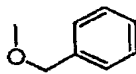
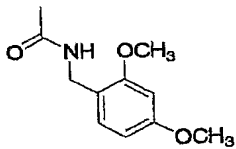
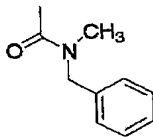
第 1 表

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	H
2	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH=CHCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
3	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH=NOH	H	H	H	H	H
4	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH=NOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
5	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
6	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	2-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
7	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	2-Cl	H	H	H	H
8	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
9	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
10	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
11	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Ph
12	CO <sub>2</sub> H	1	H	H	H	H	H	Br
13	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	I
14	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	
15	OH	1	H	H	H	H	H	Br
16	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
17		1	H	H	H	H	H	Br

【 0 0 7 8 】

【表 2】

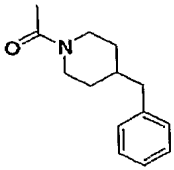
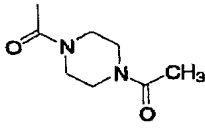
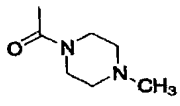
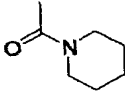
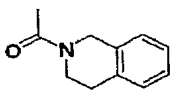
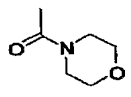
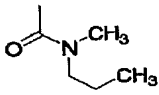
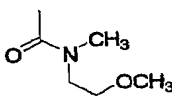
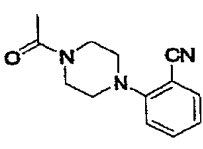
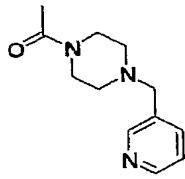
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
18		1	H	H	H	H	H	Br
19		1	H	H	H	H	H	Br
20	CONHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
21	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
22		1	H	H	H	H	H	Br
23		1	H	H	H	H	H	Br
24		1	H	H	H	H	H	Br
25		1	H	H	H	H	H	Br
26	OCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
27	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
28		1	H	H	H	H	H	Br
29		1	H	H	H	H	H	Br

【0079】

【表 3】

第 1 表続き

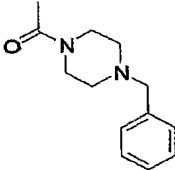
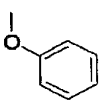
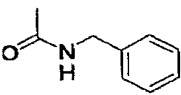
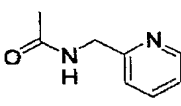
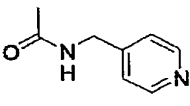
化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
30		1	H	H	H	H	H	Br
31		1	H	H	H	H	H	Br
32		1	H	H	H	H	H	Br
33		1	H	H	H	H	H	Br
34		1	H	H	H	H	H	Br
35		1	H	H	H	H	H	Br
36		1	H	H	H	H	H	Br
37		1	H	H	H	H	H	Br
38		1	H	H	H	H	H	Br
39		1	H	H	H	H	H	Br

【0080】



【表 4】

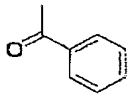
第 1 表続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
40		1	H	H	H	H	H	Br
41	CONH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
42	CONHCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
43	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
44		1	H	H	H	H	H	Br
45	CH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
46	CO <sub>2</sub> H	0	H	H	H	H	H	Br
47	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
48	CONHCH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
49	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
50	CONH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
51		0	H	H	H	H	H	Br
52	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
53		1	H	H	H	H	H	Br
54		1	H	H	H	H	H	Br
55	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	CHO
56	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>

【0081】

【表 5】

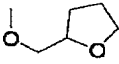
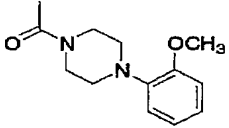
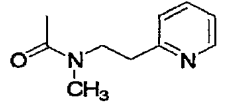
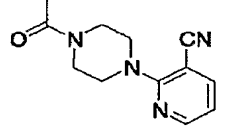
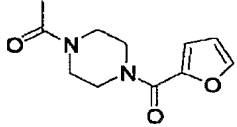
第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
57	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
58		0	H	H	H	H	H	Br
59	CH=CHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
60	CH=CHCOCH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
61	OCH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	Br
62	OH	2	H	H	H	H	H	Br
63	OH	0	H	H	H	H	H	Br
64	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
65	COCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
66	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH=CHCO <sub>2</sub> H	H	H	H	H	H
67	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	H	H
68	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	H	Br
69	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
70	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> Ph
71	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
72	O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
73	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	4-COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
74	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
75	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	4-OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H
76	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H	H
77	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H
78	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CN	H	H	H	H	H

【0082】

【表 6】

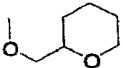
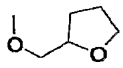

第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
79	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	4-Ph	H	H	H	H
80	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	4-OPh	H	H	H	H
81	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
82	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
83	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
84	OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
85		1	H	H	H	H	H	Br
86	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
87	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
88		1	H	H	H	H	H	Br
89		1	H	H	H	H	H	Br
90		1	H	H	H	H	H	Br
91		1	H	H	H	H	H	Br
92	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
93	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
94	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
95	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0083】

【表 7】

第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
96	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
97	OCH <sub>3</sub>	3	H	H	H	H	H	Br
98	NHCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
99	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
100	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
101	NHCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
102	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
103	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
104	OH	3	H	H	H	H	H	Br
105	OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	Br
106	OCH <sub>3</sub>	2	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	H	Br
107	C(=NOH)CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H	Br
108		2	H	H	H	H	H	Br
109		2	H	H	H	H	H	Br
110	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	Br
111	OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
112		0	H	H	H	H	H	Br
113	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
114	COCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
115	CH(OH)CH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	Br
116	OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>

【 0 0 8 4 】

【表 8】

第 1 表 続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
117	OCH <sub>3</sub>	2	CONH <sub>2</sub>	H	H	H	H	Br
118	OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
119	OCH <sub>3</sub>	2	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
120	OCH <sub>3</sub>	2	Ph	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
121	OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
122	OCH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
123	OH	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
124	OH	3	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
125	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	COCF <sub>3</sub>
126	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
127	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> H
128	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
129	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>
130	OCH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
131	OCH <sub>3</sub>	2	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
132	OCH <sub>3</sub>	2	Ph	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
133	OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
134	OCH <sub>3</sub>	2	OH	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
135	OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
136	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
137	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
138	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
139	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>

【0085】

【表 9】

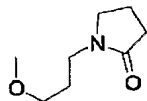
第 1 表続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
140	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H
141	CON(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	1	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
142	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
143	OH	2	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
144	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
145	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
146	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
147	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
148	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
149	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
150	CON(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	1	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
151	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
152	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
153	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
154	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
155	OCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
156	OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
157	OCH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
158	OCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
159	OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
160	OCH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
161	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
162	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0086】

【表 10】

第 1 表 続き

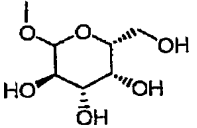
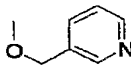
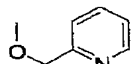
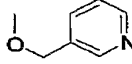
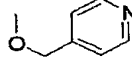
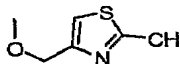
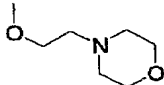
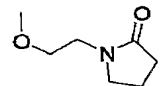
化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
163	OCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
164		3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
165	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	OH	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
166	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
167	OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
168	OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
169*	CH(OH)CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
170*	CH(OH)CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
171	OCH <sub>3</sub>	2	OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
172	OH	2	OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
173	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
174	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
175	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
176	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
177*	CH(OH)CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
178*	CH(OH)CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
179	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
180	CH(OH)CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
181	CH(OH)CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
182	CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

\*化合物170は化合物169のジアステレオマー、化合物178は化合物177のジアステレオマー

【0087】

【表 11】

第 1 表続き

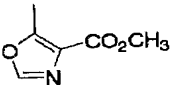
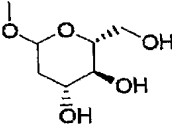
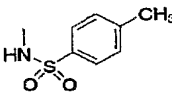
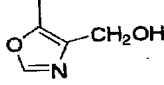
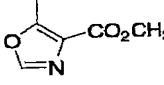
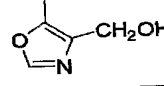
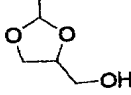
化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
183		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
184	CH(OH)CH(CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
185	CH(OH)CH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
186	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>
187	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
188		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
189	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
190	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
191	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
192	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
193	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
194	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
195	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
196	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
197	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
198	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
199	C(OH)(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0088】



【表 12】

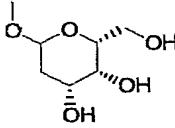
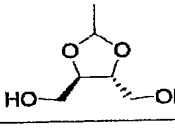
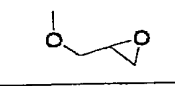
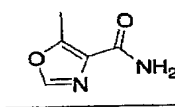
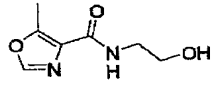
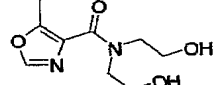
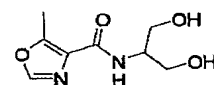
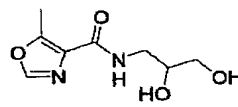
第 1 表続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
200		1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
201		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
202	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
203	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
204	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	NHCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
205	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	NHCOPh	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
206	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	NHCONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
207	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	2	NHCOC(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
208		1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
209		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
210		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
211		1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
212	CONH <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
213	CH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
214	CH=CHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
215	CH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0089】

【表 13】

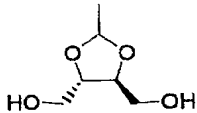
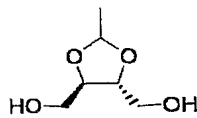
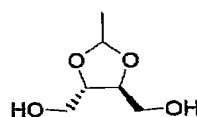
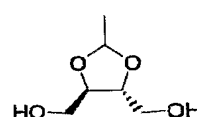
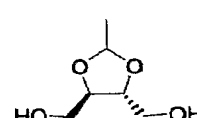
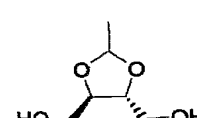
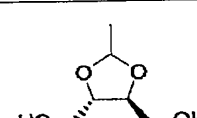
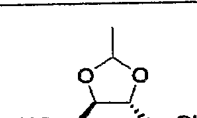
第1表続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
216		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
217	CH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	3	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
218		1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
219		2	OH	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
220	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
221	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
222		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
223		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
224		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
225		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
226		2	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0090】

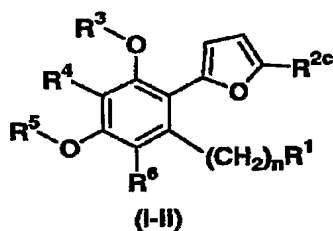
【表 14】

第 1 表 続き

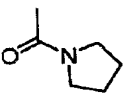
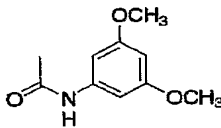
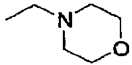
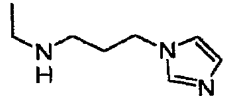
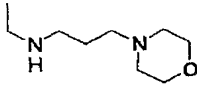
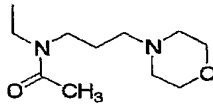
化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
227		1	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
228		1	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
229		1	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
230		1	H	H	H	H	H	H
231		1	H	H	H	Br	H	Br
232		1	H	H	H	H	H	Br
233		1	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
234		1	H	H	H	H	H	COCH <sub>3</sub>

【0091】

【表 15】



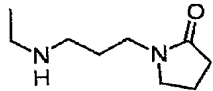
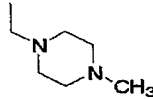
第 2 表

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
235	OCH <sub>2</sub> Ph	1	CHO	H	H	H	H
236	OCH <sub>2</sub> Ph	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
237	CH(OCH <sub>3</sub> )Ph	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
238	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	Br
239	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	Br
240		1	H	H	H	H	Br
241	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	Br
242		1	H	H	H	H	Br
243	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	Br
244	OCH <sub>3</sub>	2	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
245	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
246	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
247	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
248	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H

【0092】

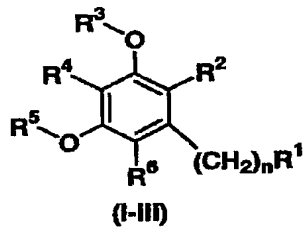
【表 16】

第 2 表続き

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
249	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
250	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh	H	H	H	H
251	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
252	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H
253	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH=NOH	H	H	H	H
254	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH=NOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
255	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	H
256	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
257	CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
258	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H
259	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)Ph	H	H	H	H
260	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
261	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
262	CO <sub>2</sub> H	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
263	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H	H
264	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
265	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
266	CO <sub>2</sub> H	1	CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
267	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
268	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=NOH)CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
269	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(=NOCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	H	H	H	H

【0093】

【表 17】



第3表

化合物	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
270	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
271	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
272	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
273	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
274	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1		H	H	H	H
275	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2		H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
276	H	0		H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
277	H	0		H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
278	H	0		H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
279	H	0		H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0094】

次に、化合物 (I) の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例 1 Hsp90蛋白質結合活性試験

(1) セル (Cell), 89, 239-250 (1997) 記載の方法に従って調製されたヒトN末端組換

えHsp90蛋白質 (9-236アミノ酸領域) をトリス緩衝化生理食塩水 (TBS、pH7.5) で1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように希釈し、グライナー社製96穴ELISAアッセイプレートに70  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で分注した後、4℃で1晩放置して固相化した。

(2) 上清を除去し、1% ウシ血清アルブミン (BSA) を含むトリス緩衝化生理食塩水を350  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で分注してブロッキングを行った。

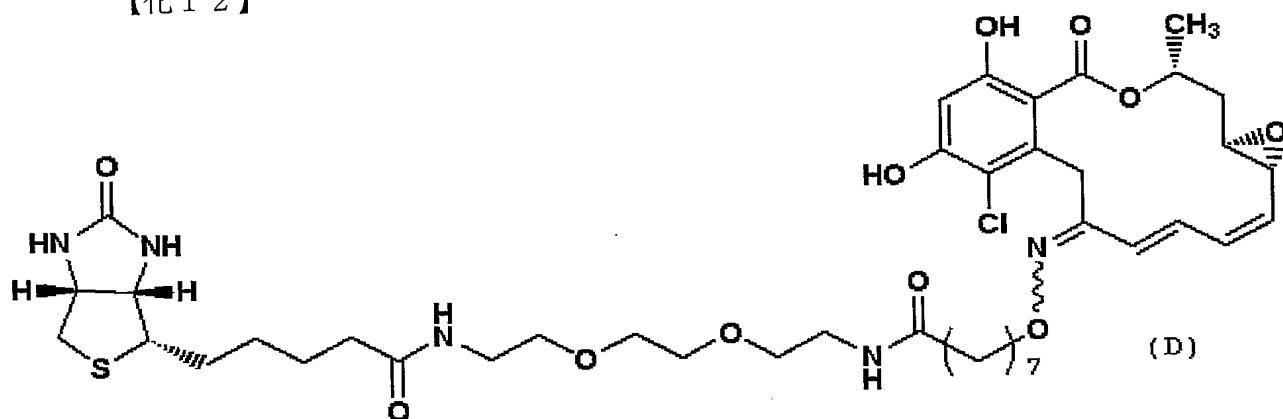
(3) ブロッキング液を除去した後、0.05% ツイーン20を含むトリス緩衝化生理食塩水 (TBST) を500  $\mu\text{L}$ /ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を3回繰り返した。

(4) 試験化合物を、TBSTを用いて最高濃度0.1 mmol/Lから $\sqrt{10}$ 倍希釈で8段階に希釈した溶液を別の容器に作成した。この試験化合物溶液を、TBSTを90  $\mu\text{L}$ /ウェルの量であらかじめ分注したアッセイプレートに、10  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で添加し、24℃で1時間放置した。ここで、アッセイのポジティブコントロールとしてジメチルスルホキシドを終濃度0.1  $\mu\text{L}$ /ウェルで、ネガティブコントロールとしてラディシコールを終濃度0.29  $\mu\text{mol}/\text{L}$ で用い、試験化合物と同一プレートに並べて試験化合物を用いた場合と同様の操作を行った。

(5) 最終濃度0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ になるように、式(D)で表されるビオチン化ラディシコールを加え、さらに24℃で1時間放置して、固相化したHsp90蛋白質に対する試験化合物の結合の競合反応を行った。

【0095】

【化12】



【0096】

(6) (5) の反応液を除去した後、TBSTを500  $\mu\text{L}$ /ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を3回繰り返した。

(7) ユーロピウム標識ストレプトアビジン [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] をアッセイ用緩衝液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] で最終濃度0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように希釈し、100  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で分注した後、室温で1時間放置して、ビオチン-アビジン結合反応を行った。

(8) (7) の反応液を除去後、TBSTを500  $\mu\text{L}$ /ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を5回繰り返した。

(9) 蛍光増強溶液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を100  $\mu\text{L}$ /ウェルの量で加え、室温で5分間発色反応を行い、マルチラベルカウンター [ARVO 1420、ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を用いて、励起波長340 nm、測定波長615 nmで時間分解蛍光を測定した。

【0097】

ポジティブコントロールでの時間分解蛍光の測定値を結合率100%、ネガティブコントロールでの測定値を結合率0%として、試験化合物を加えたウェルでの結合率をそれぞれのウェルでの測定値より算出した。

上記の方法により、例えば化合物1、2、5、8~10、17~18、25~26、36~38、50、59、61、63~67、70、71、80~100、112~125、131~138、141~165、167~234、237、243、270、272

などの化合物は、10  $\mu\text{mol/L}$ 以下の濃度において、ビオチン化ラディシコールのHsp90蛋白質との結合を30 % 以上阻害し、Hsp90蛋白質に対する結合活性があることが示された。

#### 【0098】

また、例えばゲルダナマイシン(Geldanamycin)、ハービマイシンなどのベンゾキノナンサマイシン系抗生物質、ラディシコール(Radicicol)などが、Hsp90ファミリー蛋白質に結合する化合物として知られている[セル・ストレス&シャペロンズ(Cell Stress & Chaperones), 3, 100-108 (1998)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 42, 260-266 (1999)]。これらの化合物はいずれもHsp90ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。さらに、ゲルダナマイシン誘導体[17-AAG、インヴェストゲーション・ニュー・ドラッグス(Invest. New Drugs), 17, 361-373 (1999)]およびラディシコール誘導体[キャンサー・リサーチ(Cancer Research), 59, 2931-2938 (1999)、ブラッド(Blood), 96, 2284-2291 (2000)、キャンサー・ケモセラピー&ファーマコロジー(Cancer Chemotherapy and Pharmacology), 48, 435-445 (2001)、W096/33989、W098/18780、W099/55689、W002/16369]が、抗腫瘍効果を示すことが報告されている。

#### 【0099】

したがって、化合物(I)は、Hsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)が関与する疾患の治療剤(例えば、抗腫瘍剤など)として有用であると考えられる。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

#### 【0100】

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0101】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがある。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

#### 【0102】

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤および可塑剤、ならびに希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

#### 【0103】

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり0.01mg~1g、好ましくは0.05~50mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人当たり0.001~500mg、好ましくは0.01~100mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関し



ては、前述の種々の条件により変動する。

【0104】

以下に、本発明の態様を実施例で説明する。

【実施例1】

【0105】

3, 5-ジヒドロキシー-2-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物1)

(工程1) 3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (5.0 g, 27 mmol) をジクロロメタン (0.15 L) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (14 mL, 80 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (5.6 mL, 60 mmol) を加えて、12時間攪拌した。水 (0.10 L) を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.10 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~2/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (4.1 g, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.14 (s, 4H), 6.62-6.66 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 269 ( $\text{M-H}^-$ ).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (3.0 g, 11 mmol) を四塩化炭素 (0.15 L) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (2.0 g, 11 mmol) を加えて、加熱流下で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromoフェニル酢酸メチル (3.7 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 349 ( $^{79}\text{Br}$ ), 351 ( $^{81}\text{Br}$ ) ( $\text{M+H}^+$ ).

(工程3) 上記で得られる3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromoフェニル酢酸メチル (13 g, 38 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (120 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、炭酸セシウム (37 g, 110 mmol)、フェニルボロン酸 (6.5 g, 53 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (770 mg, 1.1 mmol) を加えて、90℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (13 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H).

(工程4) 上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (58 mg, 0.17 mmol) をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、化合物1 (27 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.35 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.35-7.48 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 258 ( $\text{M+H}^+$ ).

【実施例2】

【0106】

3, 5-ジヒドロキシー-2-[3-(3-オキソブター-1-エニル)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物2)

(工程1) 実施例1の工程2で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromoフェニル酢酸メチル (630 mg, 1.8 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) と水 (2

mL) の混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、3-ホルミルフェニルボロン酸 (400 mg, 2.7 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (140 mg, 0.17 mmol) および炭酸セシウム (1.1 g, 7.2 mmol) を加えて、加熱流下で10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-ホルミルフェニル) フェニル酢酸メチル (500 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.73 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (dt,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 1.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.86 (dt,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 10.2 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 375 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-ホルミルフェニル) フェニル酢酸メチル (260 mg, 0.70 mmol) をトルエン (7.0 mL) に溶解し、アセチルメチレントリフェニルホスホラン (320 mg, 1.0 mmol) を加えて、加熱流下で8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [3- (3-オキソブター-1-エニル) フェニル] フェニル酢酸メチル (290 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.25 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.70 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36-7.54 (m, 4H); APCI-MS ( $m/z$ ): 415 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程3) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [3- (3-オキソブター-1-エニル) フェニル] フェニル酢酸メチル (120 mg, 0.29 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物2 (37 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 6.38 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.67 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 4H); APCI-MS ( $m/z$ ): 325 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例3】

##### 【0107】

3, 5-ジヒドロキシ-2- [3- (ヒドロキシイミノメチル) フェニル] フェニル酢酸メチル (化合物3)

(工程1) 実施例2の工程1で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (3-ホルミルフェニル) フェニル酢酸メチル (57 mg, 0.15 mmol) をピリジン (1.0 mL) に溶解し、ヒドロキシアミン塩酸塩 (15 mg, 0.22 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [3- (ヒドロキシイミノメチル) フェニル] フェニル酢酸メチル (60mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.19 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.64 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 8.06 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [3- (ヒドロキシイミノメチル) フェニル] フェニル酢酸メチル (55 mg, 0.14 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物3 (40 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 6.30 (d,  $J = 2.0$  Hz,

1H), 6.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.07 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 300 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例 4】

##### 【0108】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[3-(メトキシイミノメチル)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物 4)

(工程 1) 実施例 3 の工程 1 と同様にして、実施例 2 の工程 1 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-ホルミルフェニル)フェニル酢酸メチル (58 mg, 0.15 mmol) から、0-メチルヒドロキシアミン・塩酸塩 (20 mg, 0.22 mmol) およびピリジン (1.0 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(メトキシイミノメチル)フェニル]フェニル酢酸メチル (60 mg, 85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.71 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.06 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 404 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(メトキシイミノメチル)フェニル]フェニル酢酸メチル (53 mg, 0.13 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L の塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 4 (23 mg, 55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.31 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.32 (br s, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.03 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 314 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例 5】

##### 【0109】

2-[3-(2-アセチルエチル)フェニル]-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 5)

(工程 1) 実施例 2 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(3-オキソブター-1-エニル)フェニル]フェニル酢酸メチル (120 mg, 0.29 mmol) をトルエン (4.0 mL) に溶解し、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド (20 mg, 0.22 mmol) およびトリエチルシラン (0.13 mL, 0.81 mmol) を加えて、加熱流下で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、2-[3-(2-アセチルエチル)フェニル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (70 mg, 53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.68 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (m, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 434 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2-[3-(2-アセチルエチル)フェニル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (62 mg, 0.15 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 5 (48 mg, 98%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.80 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.29 (br s, 1H), 6.39 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 329 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 【実施例 6】

##### 【0110】

3, 5-ジヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物 6)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (88 mg, 0.25 mmol) から、2-メトキシフェニルボロン酸 (57 mg, 0.38 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (2-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 6 (51 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.13 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 6.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.4$ , 1.8 Hz, 1H), 7.38 (td,  $J = 7.4$ , 1.8 Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 288 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 7】

##### 【0111】

2- (2-クロロフェニル) - 3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 7)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (89 mg, 0.25 mmol) から、2-クロロフェニルボロン酸 (59 mg, 0.38 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (2-クロロフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 7 (23 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 6.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 292 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 8】

##### 【0112】

2- (3-アセチルフェニル) - 3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 8)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (75 mg, 0.22 mmol) から、3-アセチルフェニルボロン酸 (52 mg, 0.32 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸フッ化セシウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) を用いて、2- (3-アセチルフェニル) - 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 8 (60 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.55 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 6.21 (br s, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.44 (dt,  $J = 7.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.90 (dt,  $J = 7.3$ , 1.7 Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 301 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 9】

##### 【0113】

2- (2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アセトアミド (化合物 9)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルフェニル酢酸メチル (10 g, 29 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (5.7 g, 32 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-

ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (13 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.21 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (5.6 g, 13 mmol) をメタノール (60 mL) に溶解し、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えて、加熱流下で 4 時間攪拌した。反応液から減圧下でメタノールを留去した後、2mol/L 塩酸を加えて反応液を酸性にし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を n-ヘキサンでトリチレーションし、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (5.0 g, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.14 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H).

(工程 3) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) に溶解し、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N, N-ジメチルエチレンジアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) を順次加えて、室温で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、クロロホルム (0.4 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣にクロロホルム (0.5 mL)、ポリ (4-ビニルピリジン) (PVP) およびポリスチレンカルボニルクロリド (PS-COCl) を加えて、室温で 8 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] アセトアミドを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (0.3 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) を用いて、化合物 9 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 393, 395 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 10】

##### 【0114】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 10)

実施例 1 の工程 4 と同様にして、実施例 9 の工程 1 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.26 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 10 (92 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.56 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 334, 336 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 11】

##### 【0115】

3, 5-ジヒドロキシ-2, 6-ジフェニルフェニル酢酸メチル (化合物 11)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 1 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (130 mg, 0.30 mmol) から、フェニルボロン酸 (54 mg, 0.44 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2, 6-ジフェニルフェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様

にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 11 (75 mg, 74 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.18 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.36-7.49 (m, 6H); FAB-MS ( $m/z$ ): 334 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 12】

##### 【0116】

2-ブプロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸 (化合物 12)

実施例 1 の工程 4 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブプロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (120 mg, 0.28 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて化合物 12 (86 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 322, 324 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 【実施例 13】

##### 【0117】

3, 5-ジヒドロキシ-2-ヨード-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 13)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (0.23 g, 0.67 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、溶液を -10℃ まで冷却した後、ヨウ素 (0.17 g, 0.67 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (0.29 g, 0.68 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら 8 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ヨード-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.25 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 473 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ヨード-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.12 g, 0.25 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) より、化合物 13 (66 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 383 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

元素分析 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:46.68, H:3.38, N:0

計算値 (%) C:46.68, H:3.45, N:0

#### 【実施例 14】

##### 【0118】

3, 5-ジヒドロキシ-2-モルホリノメチルー-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 14)

実施例 1 で得られる化合物 1 (0.19 g, 0.74 mmol) を 2-プロパノール (3.0 mL) に溶解し、モルホリン (0.065 mL, 0.75 mmol) および 37% ホルマリン水溶液 (0.063 mL, 0.78 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物 14 (0.091 g, 35%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.64 (br s, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.77 (br s, 4H), 3.83 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 358 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 15】

##### 【0119】

5-(ヒドロキシメチル)-6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 15)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、テトラヘドロン (Tetrahedron)、第 59 巻、p. 7345-7355 (2003 年) に記載の方法またはそれに準じて得られる [3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル] メタノール (1.09 g, 3.53 mmol) から、フェニルボロン酸 (652 mg, 5.34 mmol)、炭酸セシウム (3.46 g, 10.6 mmol) およびビス(トリオートリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (129 mg, 0.164 mmol) を用いて、1-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル] メタノール (724 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.55-1.65 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.39 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.83 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 1-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル] メタノール (384 mg, 1.26 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (268 mg, 1.51 mmol) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1) にて精製し、1-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] メタノール (421 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.52 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.46 (m, 5H).

(工程 3) 上記で得られた 1-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] メタノール (63.3 mg, 0.165 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、D,L-カンファースルホン酸 (279 mg, 1.20 mmol) を加えて、加熱流下で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 15 (46.6 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (br t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ): 296 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 16】

##### 【0120】

N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-2-(2-ブロモ-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)アセトアミド (化合物 16)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5 mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5 mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1 mol/L N-アセチルエチレンジアミンの N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]アセトアミドを得て、得られた化合物を、4 mol/L 塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 16 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 407, 409 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 17】

##### 【0121】

2-(2-ブロモ-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミド (化合物 17)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 3-ピコリルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル) アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 17 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 413, 415 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 18】

##### 【0122】

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) アセトアミド (化合物 18)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 4-アミノ-1-ベンジルピペリジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル] アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 18 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 495, 497 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 19】

##### 【0123】

2-(2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-シクロヘキシルアセトアミド (化合物 19)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L シクロヘキシルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル]-N-シクロヘキシルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 19 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 404, 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 20】

##### 【0124】

2-(2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(2-メチルプロピル) アセトアミド (化合物 20)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L イソブチル



アミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-(2-メチルプロピル)アセトアミド得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 20 (13 mg, 70 %) を得た。

APCI-MS (m/z): 378, 379 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 21】

##### 【0125】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-プロピルアセトアミド (化合物 21)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L プロピルアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-プロピルアセトアミド得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 21 (13 mg, 70 %) を得た。

APCI-MS (m/z): 364, 366 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 22】

##### 【0126】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド (化合物 22)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 22 (35 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 447 449 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 23】

##### 【0127】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド (化合物 23)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 2-メトキシエチルアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタ

ノール (0.3 mL) で処理し、化合物 23 (13 mg, 70%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 380/382 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

【実施例 24】

【0128】

N-ベンジル-2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) アセトアミド (化合物 24)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L ベンジルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] -N-ベンジルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 24 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 412, 414 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

【実施例 25】

【0129】

5-(ベンジルオキシメチル)-6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 25)

(工程 1) 実施例 15 の工程 2 で得られた 1-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] メタノール (121 mg, 0.317 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (39.5 mg, 0.988 mmol) および臭化ベンジル (0.200 mL, 1.68 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-2-フェニル-3-(ベンジルオキシメチル) ベンゼン (138 mg, 92%) を得た。ベンゼン

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H).

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-2-フェニル-3-(ベンジルオキシメチル) ベンゼン (133 mg, 0.280 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で 1.2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 25 (102 mg, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.27 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.86 (br s, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.40-7.52 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 385, 387 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

【実施例 26】

【0130】

6-ブロモ-5-(メトキシメチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 26)

(工程 1) 実施例 25 の工程 1 と同様にして、実施例 15 の工程 2 で得られた 1-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] メタノール (104 mg, 0.271 mmol) から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (53.0 mg, 1.33 mmol) およびヨウ化メチル (0.200 mL, 3.21 mmol) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-3-(メトキシメチル) -2-フェニルベンゼン (108 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.24 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.23 (

s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.22-7.45 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(メトキシメチル)-2-フェニルベンゼン(103 mg, 0.258 mmol)から、エタノール(8 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物26(70.3 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.24 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 309, 311 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例27】

##### 【0131】

5-(アリルオキシメチル)-6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物27)

(工程1) 実施例25の工程1と同様にして、実施例15の工程2で得られた1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]メタノール(94.6 mg, 0.247 mmol)から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(34.8 mg, 0.870 mmol)および臭化アリル(0.100 mL, 1.18 mmol)を用いて、3-(アリルオキシメチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-フェニルベンゼン(87.9 mg, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.87 (ddd,  $J = 1.3, 1.3, 5.9$  Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.09 (ddt,  $J = 1.6, 10.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.17 (ddt,  $J = 1.6, 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.83 (ddt,  $J = 10.2, 17.3, 5.9$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-(アリルオキシメチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-フェニルベンゼン(85.3 mg, 0.202 mmol)から、エタノール(8 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物27(63.2 mg, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.86 (ddd,  $J = 1.3, 1.3, 1.6$  Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 5.10 (ddt,  $J = 1.6, 10.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.17 (ddt,  $J = 1.6, 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.81 (ddt,  $J = 10.6, 17.3, 5.6$  Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 335, 337 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例28】

##### 【0132】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(2, 4-メトキシベンジル)アセトアミド(化合物28)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸(20 mg, 0.050 mmol)から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液(0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 2, 4-ジメトキシベンジルアミンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液(0.75 mL, 0.075 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.25 mL)を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-(2, 4-メトキシベンジル)アセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(0.3 mL)およびメタノール(0.3 mL)で処理し、化合物28(17 mg, 70%)を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 472, 474 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例29】

##### 【0133】

N-ベンジル-2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-メチルアセトアミド(化合物29)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシ

メトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N-メチルベンジルアミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル] - N-ベンジル-N-メチルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 29 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 426, 428 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 30】

##### 【0134】

1-(4-ベンジルピペリジノ) - 2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エタノン (化合物 30)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L ベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 4-ベンジルピペリジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、1-(4-ベンジルピペリジノ) - 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 30 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 480, 482 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 31】

##### 【0135】

1-(4-アセチルピペラジン-1-イル) - 2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エタノン (化合物 31)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N-アセチルピペラジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、1-(4-アセチルピペラジン-1-イル) - 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 31 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 432, 434 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 32】

##### 【0136】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) - 1-(4-メチルピペラジン-1-イル) エタノン (化合物 32)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L N-メチル

ピペラジンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物32 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 405, 407 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例33】

##### 【0137】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-ピペリジノエタノン (化合物33)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/LピペリジンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-1-ピペリジノエタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物33 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 390, 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例34】

##### 【0138】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エタノン (化合物34)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物34 (15 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 438, 440 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例35】

##### 【0139】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-モルホリノエタノン (化合物35)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/LモルホリンのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-1-モルホリノエタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化

合物 3 5 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 392, 394 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 3 6】

【0 1 4 0】

2 - (2 - ブロモ - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - フェニルフェニル) - N - メチル - N - プロピルアセトアミド (化合物 3 6)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5 mol/L 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5 mol/L 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1 mol/L N - メチルプロピルアミンの N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2 - [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - フェニルフェニル] - N - メチル - N - プロピルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4 mol/L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 6 (13 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 378, 380 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 3 7】

【0 1 4 1】

2 - (2 - ブロモ - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - フェニルフェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド (化合物 3 7)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5 mol/L 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5 mol/L 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1 mol/L N - (2 - メトキシエチル) メチルアミンの N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2 - [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - フェニルフェニル] - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミドを得て、得られた化合物を、4 mol/L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 7 (14 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 394, 396 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 3 8】

【0 1 4 2】

2 - (2 - ブロモ - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - フェニルフェニル) - 1 - [4 - (2 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] エタノン (化合物 3 8)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5 mol/L 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5 mol/L 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1 mol/L 1 - (2 - シアノフェニル) ピペラジンの N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2 - [3, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - ブロモ - 6 - フェニルフェニル] - 1 - [4 - (2 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] エタノンを得て、得られた化合物を、4 mol/L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 3 8 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 493, 495 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 3 9】

## 【0143】

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -1- [4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノン (化合物 39)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1- (3-ピリジルメチル) ピペラジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] -1- [4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 39 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 482, 484 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【実施例 40】

## 【0144】

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -1- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) エタノン (化合物 40)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (20 mg, 0.050 mmol) から、0.5mol/L 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、0.5mol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物のクロロホルム溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol)、1mol/L 1-ベンジルピペラジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.75 mL, 0.075 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) を用いて、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] -1- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) エタノンを得て、得られた化合物を、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.3 mL) およびメタノール (0.3 mL) で処理し、化合物 40 (17 mg, 70%) を得た。

APCI-MS (m/z): 482, 484 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【実施例 41】

## 【0145】

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) アセトアミド (化合物 41)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、7mol/L アンモニアのメタノール溶液 (0.1 mL, 0.7 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] アセトアミドを得て、得られた化合物を 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物 41 (80 mg, 97%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.23 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 3H), 9.20 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 322, 324 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【実施例 42】

## 【0146】

2- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) -N-メチルアセトアミド (化合物 42)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、40%メチルアミンのメタノール溶液 (0.4 mL, 5.1 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-メチルアセトアミドを得て、得られた化合物を 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物 4 2 (81 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.21-7.39 (m, 4H), 9.22 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 336, 338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 4 3】

##### 【0147】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 4 3)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、2mol/L ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.3 mL, 0.6 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N, N-ジメチルアセトアミドを得て、得られた化合物を 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物 4 3 (83 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.75 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 9.20 (br s, 1H), 9.91 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 350, 352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 4 4】

##### 【0148】

6-ブロモ-5-(フェノキシメチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 4 4)

(工程 1) 実施例 1 5 の工程 2 で得られる 1-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル] メタノール (553 mg, 1.44 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.01 g, 3.85 mmol) および四臭化炭素 (2.01 g, 6.06 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1~3/1) にて精製し、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 3, 4-ジブロモ-2-フェニルベンゼン (563 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.25-7.48 (m, 5H).

(工程 2) フェノール (70.1 mg, 0.745 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (26.3 mg, 0.658 mmol) および上記で得られた 3, 4-ジブロモ-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンゼン (98.4 mg, 0.221 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、4-ブロモ-1, 5-ビス (メト



キシメトキシ) - 2-フェニル-3-フェノキシベンゼン (108 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.80-6.98 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 6H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニル-3-フェノキシベンゼン (102 mg, 0.222 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物44 (79.5 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.76 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.78-7.00 (m, 3H), 7.15-7.50 (m, 7H); APCI-MS ( $m/z$ ): 369, 371 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例45】

##### 【0149】

6-ブロモ-5-メチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物45)

(工程1) 実施例44の工程1で得られた3, 4-ジブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-フェニルベンゼン (91.5 mg, 0.205 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (27.0 mg, 0.714 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物をHP-20レジン (三菱化学株式会社) のカラムクロマトグラフィー (水~メタノール~アセトニトリル) および分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、4-ブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 3-メチル-2-フェニルベンゼン (69.6 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-ブロモ-1, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 3-メチル-2-フェニルベンゼン (63.5 mg, 0.173 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物45 (46.9 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.14 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 279, 281 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例46】

##### 【0150】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニル安息香酸 (化合物46)

(工程1) 実施例15の工程2で得られる1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルフェニル] メタノール (1.12 g, 2.92 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (2.29 g, 6.10 mmol) を加えて、加熱加熱流下で7時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (1.07 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 9.85 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (448 mg, 1.08 mmol) を2-メチル-2-プロパノール (40 mL) とジクロロメタン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (1.00 g, 11.1 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (1.00 g, 7.10 mmol)、水 (10 mL) および2-メチル-2-ブテン (5.00 mL, 47.2 mmol) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、2-ブロモ-3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 6-フェニル安息香酸 (536 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H).

(工程3) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニ

ル安息香酸 (52.2 mg, 0.131 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、化合物 46 (31.1 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.08 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 307, 309 (M-H) $^-$ .

#### 【実施例 47】

##### 【0151】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニル安息香酸メチル (化合物 47)

(工程1) 実施例 46 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニル安息香酸 (52.2 mg, 0.131 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタンの 2.0 mol/Ln-ヘキサン溶液 (0.800 mL, 1.60 mmol) を加えて、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニル安息香酸メチル (53.9 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

(工程2) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニル安息香酸メチル (53.9 mg, 0.131 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 47 (52.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.57 (s, 3H), 5.07 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 321, 323 (M-H) $^-$ .

#### 【実施例 48】

##### 【0152】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニル-N-メチルベンズアミド (化合物 48)

(工程1) 実施例 46 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) をジクロロメタン (4 mL) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) および 40%メチルアミンのメタノール溶液 (0.100 mL, 0.988 mmol) を加えて、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニル-N-メチルアミド (89.7 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.62 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

(工程2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニル-N-メチルアミド (86.7 mg, 0.211 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 48 (14.6 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.36 (s, 1H), 6.55-6.65 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 9.48 (br s, 1H), 10.14 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 320, 322 (M-H) $^-$ .

#### 【実施例 49】

##### 【0153】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニル-N, N-ジメチルベンズアミド (化合物 49)

(工程1) 実施例 48 の工程 1 と同様にして、実施例 46 の工程 2 で得られた 3, 5-ビ

ス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) および 50% ジメチルアミン水溶液 (0.100 mL, 0.954 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニル-N, N-ジメチルアミド (69.3 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.65 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニル-N, N-ジメチルアミド (66.2 mg, 0.156 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 49 (64.2 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 334, 336 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 50】

##### 【0154】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルベンズアミド (化合物 50)

(工程 1) 実施例 48 の工程 1 と同様にして、実施例 46 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) および 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液 (0.100 mL, 0.700 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルベンズアミド (31.5 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.15-5.50 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニルベンズアミド (30.4 mg, 0.0767 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 50 (27.1 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.59 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 7.49 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 306, 308 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 51】

##### 【0155】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニル-N-ベンジルベンズアミド (化合物 51)

(工程 1) 実施例 48 の工程 1 と同様にして、実施例 46 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニル安息香酸 (90.5 mg, 0.228 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (148 mg, 0.963 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (265 mg, 1.38 mmol) およびベンジルアミン (0.200 mL, 1.83 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニル-N-ベンジルベンズアミド (89.3 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.30 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.51 (bt,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.42 (m, 8H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6-フェニル-N-ベンジルベンズアミド (87.1 mg, 0.179 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 51 (48.3 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.31 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.56 (br t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.76-6.82 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 396, 398 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 5 2】

【0156】

2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 5 2)  
(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 1 3 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ヨード-6-フェニルフェニル酢酸メチル (8.7 g, 18 mmol) をトルエン (0.15 L) に溶解し、トリブチルビニルスズ (7.0 g, 24 mmol) およびトリス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (1.0 g, 1.4 mmol) を加えて、90℃で11時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和フッ化アンモニウム水溶液 (0.10 L) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濾過し、濾過物を酢酸エチル (0.10 L) で洗浄した後、濾液と洗浄液を併せて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン = 1/9 ~ 1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-ビニルフェニル酢酸メチル (5.4 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (s, 5H), 5.00 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.45-5.53 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.15-7.41 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 373 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニル-2-ビニルフェニル酢酸メチル (5.4 g, 15 mmol) をメタノール (0.20 L) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50% Wet., 7.0 g) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で10時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (4.1 g, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.46 (s, 2H) 3.25 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.17-7.40 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 375 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (4.0 g, 11 mmol) から、メタノール (0.10 L) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (40 mL) を用いて、化合物 5 2 (2.5 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.44 (s, 2H) 3.60 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 285 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ) として

実測値 (%) C:71.20, H:6.54, N:0.01

計算値 (%) C:71.31, H:6.34, N:0

【実施例 5 3】

【0157】

2-(2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(ピリジン-2-イルメチル) アセトアミド (化合物 5 3)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られたカルボン酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、2-ピコリルアミン (0.04 mL, 0.39 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、クロロホルム (1.5 mL)、および、4mol/L 塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL)、メタノール (1.5 mL) を用いて化合物 5 3 (52 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.75 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.42-7.67 (m, 3H), 7.83-8.09 (m, 2H), 8.62-8.77 (m, 2H), 9.03 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 413, 415 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**【実施例 5 4】****【0158】**

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド (化合物 5 4)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (110 mg, 0.26 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75 mg, 0.38 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.38 mmol)、4-ピコリルアミン (0.04 mL, 0.39 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミドを得て、得られた化合物を 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) で処理し、化合物 5 4 (52 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.73 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 3H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.72 (br s, 1H), 9.14-9.17 (m, 2H), 9.64 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 413, 415 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**【実施例 5 5】****【0159】**

2-ホルミル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 5 5)

実施例 1 で得られる化合物 1 (0.25 g, 0.97 mmol) をジクロロメタン (10mL) に溶解し、溶液を 4℃ まで冷却した後、ジクロロメチルメチルエーテル (0.13 mL, 1.4 mmol) および塩化スズ(IV) (0.17 g, 1.5 mmol) を加えて、4℃ で 5 分間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) および 3mol/L 塩酸 (10 mL) を加えてクロロホルム (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、さらに結晶化 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) することにより化合物 5 5 (0.21 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.65 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.24-7.28 (2 m, H), 7.49-7.56 (m, 3H), 10.04 (s, 1H), 12.46 (s, 1H); APC I-MS ( $m/z$ ): 285 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:66.65, H:4.90, N:0

計算値 (%) C:66.71, H:4.97, N:0

**【実施例 5 6】****【0160】**

3, 5-ジヒドロキシ-6-メチル-2-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物 5 6)

実施例 5 5 で得られた化合物 5 5 (44 mg, 0.15 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50% wet., 40 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/9) にて精製し、さらに結晶化 (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4) することにより化合物 5 6 (31 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 2.11 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 273 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ) として

実測値 (%) C:70.43, H:5.92, N:0.35

計算値 (%) C:70.43, H:5.92, N:0

**【実施例 5 7】**

## 【0161】

1-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロパノン (化合物 57)

(工程1) 実施例46の工程1で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (328 mg, 0.860 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、3.0mol/L臭化エチルマグネシウムのエーテル溶液 (0.600 mL, 1.80 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパノール (171 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.70-2.10 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.50-4.70 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 3H).

(工程2) 上記で得られた1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパノール (78.1 mg, 0.190 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (262 mg, 0.697 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパノン (63.7 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られる1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパノン (60.2 mg, 0.147 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物57 (46.2 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.28 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H) APCI-MS ( $m/z$ ): 319, 321 ( $\text{M-H}^-$ ).

## 【実施例58】

## 【0162】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル=フェニル=ケトン (化合物 58)

(工程1) 実施例46の工程1で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (201 mg, 0.528 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、3.0mol/L臭化フェニルマグネシウムのエーテル溶液 (0.500 mL, 1.50 mmol) を加えて、同温度で2時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-1-フェニルメタノール (244 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.20-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.24-5.30 (m, 2H), 5.93 (br d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.00-7.30 (m, 10H), 7.07 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られた1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-1-フェニルメタノール (96.1 mg, 0.209 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (238 mg, 0.637 mmol) を加えて、室温

で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル=フェニル=ケトン (87.2 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.32 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.30-5.36 (m, 2H), 7.05-7.35 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られる3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル=フェニル=ケトン (85.2 mg, 0.186 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物58 (67.6 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.07 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 367, 369 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例59】

##### 【0163】

3- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) アクリル酸メチル (化合物59)

(工程1) 実施例46の工程1で得られる3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (107 mg, 0.281 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリフェニルホスホラン酢酸メチル (300 mg, 0.896 mmol) を加えて、80℃で7.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] アクリル酸メチル (113 mg, 92%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.59 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.57 (d, J = 16.3 Hz, 1H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] アクリル酸メチル (76.6 mg, 0.175 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物59 (59.7 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.67 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 5.66 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 4H); APCI-MS (m/z): 347, 349 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例60】

##### 【0164】

4- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) ブター3-エン-2-オン (化合物60)

(工程1) 実施例46の工程1で得られる3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (108 mg, 0.284 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、(アセチルメチレン) トリフェニルホスホラン (272 mg, 0.854 mmol) を加えて、80℃で7.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] ブター3-エン-2-オン (129 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.85 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 4H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] ブター3-エン-2-オン (76.6

mg, 0.175 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 60 (59.7 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (s, 3H), 4.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.92 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.16–7.34 (m, 6H); APCI-MS ( $m/z$ ): 347, 349 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 61】

##### 【0165】

6-ブロモ-5-メトキシ-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 61) (工程1) 実施例 46 の工程1 で得られる 3,5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (150 mg, 0.393 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。この溶液に  $m$ -クロロ過安息香酸 (472 mg, 2.74 mmol) を加えて、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣に 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液 (12.0 mL, 84.0 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3,5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェノール (115 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.30–7.50 (m, 5H).

(工程2) 上記で得られた 3,5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェノール (66.6 mg, 0.180 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (22.5 mg, 0.563 mmol) およびジメチル硫酸 (0.0600 mL, 0.634 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、1,5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-3-メトキシ-2-フェニルベンゼン (66.3 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.25–7.50 (m, 5H).

(工程3) 実施例 25 の工程2 と同様にして、上記で得られた 1,5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-3-メトキシ-2-フェニルベンゼン (50.8 mg, 0.133 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 61 (23.8 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.70 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.25–7.50 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 293, 295 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 62】

##### 【0166】

6-ブロモ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 62)

(工程1) 実施例 9 の工程1 で得られた 3,5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (376 mg, 0.885 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、水素化アルミニウムリチウム (39.3 mg, 1.04 mmol) を加えて、同温度で 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液および無水硫酸ナトリウムを加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1~3/1) にて精製し、2-[3,5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタノール (344 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 2.92 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.65 (dt,  $J = 5.3, 7.9$  Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.



27 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]エタノール (87.5 mg, 0.220 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物62 (56.6 mg, 83%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10-1.24 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 307, 309 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例63】

##### 【0167】

4-ブロモ-2-フェニルベンゼン-1, 3, 5-トリオール (化合物63)

実施例25の工程2と同様にして、実施例61の工程1で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェノール (33.3 mg, 0.0902 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物63 (22.0 mg, 87%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.95 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.35-7.60 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 279, 281 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例64】

##### 【0168】

6-ブロモ-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物64)

(工程1) 実施例62の工程1で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]エタノール (97.8 mg, 0.246 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (39.0 mg, 0.975 mmol) およびヨウ化メチル (0.100 mL, 1.61 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-2-フェニルベンゼン (115 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.86-2.96 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-2-フェニルベンゼン (115 mg, 0.278 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物64 (68.3 mg, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.80-2.88 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 321, 323 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例65】

##### 【0169】

1-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロパン-2-オン (化合物65)

(工程1) 実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (1.0 g, 2.5 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (560 mg, 2.9 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (400 mg, 3.0 mmol)、トリエチルアミン (0.45 mL, 3.2 mmol) およびメトキシメチルアミン・塩酸塩 (300 mg, 3.1 mmol) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-(メトキシメチル)アセトアミド (520 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.13 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.98 (s, H), 5.27 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-(メトキシメチル)アセトアミド (96 mg, 0.23 mmol) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解し、氷冷下で攪拌しながら 1.0 mol/L 臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を滴下し、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷および酢酸エチルを加えて分液した。有機層を 2 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4 ~ 1/2) にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパン-2-オン (63 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.33–7.35 (m, 3H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパン-2-オン (60 mg, 0.15 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 65 (40 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.44–7.48 (m, 3H); APCI-MS (*m/z*): 319, 321 ( $\text{M-H}^-$ ).

#### 【実施例 66】

##### 【0170】

3-{3-[2, 4-ジヒドロキシ-6-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]フェニル}アクリル酸 (化合物 66)

(工程 1) 実施例 2 の工程 2 と同様にして、実施例 2 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-ホルミルフェニル)フェニル酢酸メチル (2.1 g, 5.5 mmol) から、(*tert*-ブトキシカルボニルメチル)トリフェニルホスホラン (2.7 mg, 7.1 mmol) およびトルエン (50 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-{3-[2-(*tert*-ブトキシカルボニル)ビニル]フェニル}フェニル酢酸メチル (2.6 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.35 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.35–7.48 (m, 3H), 7.56 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-{3-[2-(*tert*-ブトキシカルボニル)ビニル]フェニル}フェニル酢酸メチル (58 mg, 0.12 mmol) から、4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびイソプロパノール (1.0 mL) を用いて化合物 66 の粗結晶を得て、さらに化合物 66 の粗結晶をジクロロメタンで再結晶し、化合物 66 (21 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34–7.40 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*): 328 ( $\text{M-H}^-$ ).

#### 【実施例 67】

##### 【0171】

3-[3-(2, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシカルボニルメチルフェニル)フェニル]プロパン酸 (化合物 67)

(工程 1) 実施例 66 の工程 1 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-{3

— [2- (tert-ブトキシカルボニル) ビニル] フェニル} フェニル酢酸メチル (300 mg, 0.63 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%Wet. 100 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で30分間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} フェニル酢酸メチル (290 mg, 97%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.41 (s, 9H), 2.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} フェニル酢酸メチル (130 mg, 0.27 mmol) から、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびイソプロパノール (2.0 mL) を用いて、化合物67 (56 mg, 62%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 329 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例68】

##### 【0172】

3- [3- (5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシカルボニルメチルフェニル) フェニル] プロパン酸 (化合物68)

(工程1) 実施例1の工程2と同様にして、実施例67の工程1で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} フェニル酢酸メチル (140 mg, 0.28mmol) から、N-ブロモスクシニイミド (70 mg, 0.40 mmol) および四塩化炭素 (4 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-ブロモ-2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} フェニル酢酸メチル (110 mg, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.41 (s, 9H), 2.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.00-7.11 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られる3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-ブロモ-2- {3- [2- (tert-ブトキシカルボニル) エチル] フェニル} フェニル酢酸メチル (110 mg, 0.20 mmol) から、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびイソプロパノール (2.0 mL) を用いて、化合物68 (45 mg, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 407, 409 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例69】

##### 【0173】

2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物69)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例13の工程1で得られる3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ヨード-6-フェニルフェニル酢酸メチル (4.8 g, 10 mmol) をトルエン (0.10 L) に溶解し、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (4.8 mL, 14 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (0.71 g, 1.0 mmol) を加えて、90℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (50 mL) を加えて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濾過した後、濾液を分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

媒を減圧下で留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、3mol/L 塩酸 (30 mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (0.10 L) を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/9~1/2) にて精製し、2-アセチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (3.4 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 2.57 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 5.03 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 389 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-アセチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-フェニルフェニル酢酸メチル (2.5 g, 6.4 mmol) から、メタノール (40 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (40 mL) を用いて、化合物69 (1.4 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 2.58 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 12.02 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 299 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ) として

実測値 (%) C:67.99, H:5.14, N:0

計算値 (%) C:67.99, H:5.37, N:0

#### 【実施例70】

【0174】

2-ベンジル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物70) (工程1) アルゴン雰囲気下、実施例13の工程1で得られる3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ヨード-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.40 g, 0.85 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、0.5mol/L臭化ベンジル亜鉛のテトラヒドロフラン溶液 (3.0 mL, 1.5 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (60 mg, 0.085 mmol) を加えて、60 °Cで14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、3mol/L塩酸 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/9 ~ 1/3) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ベンジル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.31 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.10-7.38 (m, 10H); FAB-MS ( $m/z$ ): 437 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ベンジル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (0.12 g, 0.27 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を用いて、化合物70 (76 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.39 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.15-7.50 (m, 10H); FAB-MS ( $m/z$ ): 349 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:74.04, H:6.05, N:0

計算値 (%) C:73.93, H:5.92, N:0

#### 【実施例71】

【0175】

6-ブロモ-5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3

## ージオール (化合物 71)

(工程1) 実施例44の工程1で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3, 4-ジブプロモ-2-フェニルベンゼン (100 mg, 0.224 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (29.6 mg, 0.740 mmol) および2-メトキシエタノール (0.0707 mL, 0.897 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブプロモ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-2-フェニルベンゼン (73.6 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブプロモ-3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-2-フェニルベンゼン (71.9 mg, 0.163 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物71 (46.1 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.32 (s, 3H), 3.46 (s, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 351, 353 (M-H) $^-$ .

## 【実施例72】

## 【0176】

6-ブプロモ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシメチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物72)

(工程1) 実施例71の工程1と同様にして、実施例44の工程1で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3, 4-ジブプロモ-2-フェニルベンゼン (100 mg, 0.224 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (48.5 mg, 1.21 mmol) およびジエチレングリコールモノメチルエーテル (0.107 mL, 0.899 mmol) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブプロモ-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシメチル]-2-フェニルベンゼン (64.1 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 8H), 4.33 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブプロモ-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシメチル]-2-フェニルベンゼン (63.0 mg, 0.130 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物72 (45.6 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.37 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 8H), 4.29 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 395, 397 (M-H) $^-$ .

## 【実施例73】

## 【0177】

2-(4-アセチルフェニル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物73)

実施例1の工程3と同様にして、実施例1の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブプロモフェニル酢酸メチル (120 mg, 0.34 mmol) から、4-アセチルフェニルボロン酸 (85 mg, 0.52 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、フッ化セシウム (420 mg, 1.0 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、2-(4-アセチルフェニル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例1の工

程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 73 (82 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.58 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 6.22 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 299 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 74】

【0178】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 1-トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物 74)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.30 mmol) から、3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 (100 mg, 0.49 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(1, 1, 1-トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 74 (60 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 6.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 341 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 75】

【0179】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 1-トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物 75)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.30 mmol) から、4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 (100 mg, 0.49 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[4-(1, 1, 1-トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 75 (75 mg, 73%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 341 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 76】

【0180】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]フェニル酢酸メチル (化合物 76)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.30 mmol) から、3-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸 (70 mg, 0.46 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 76 (29 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.32 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.36 (

s, 2H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 287 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 77】

##### 【0181】

3, 5-ジヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物 77)  
実施例 1 の工程 3 と同様にして、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.32 mmol) から、3-ニトロフェニルボロン酸 (80 mg, 0.48 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-ニトロフェニル)フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 77 (68 mg, 70%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.30 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 6.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.15 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.47 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 302 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 78】

##### 【0182】

3, 5-ジヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物 78)  
実施例 1 の工程 3 と同様にして、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、3-シアノフェニルボロン酸 (70 mg, 0.48 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-シアノフェニル)フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 78 (72 mg, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.21 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 6.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 282 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 79】

##### 【0183】

3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-フェニルフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物 79)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、4-ビフェニルボロン酸 (91 mg, 0.46 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(4-フェニルフェニル)フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 79 (31 mg, 30%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.37 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 6.41 (s, 2H), 7.05-7.25 (m, 7H), 7.35-7.41 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 333 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 80】

##### 【0184】

3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物 80)

0)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、4-フェノキシフェニルボロン酸 (100 mg, 0.47 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (4-フェノキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 80 (69 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 6.22 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.32-7.49 (m, 3H), 7.61-7.70 (m, 4H), 9.10 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 350 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【実施例 81】

## 【0185】

3, 5-ジヒドロキシ-2- (3-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (化合物 81)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (71 mg, 0.47 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (3-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 81 (50 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.37 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.40 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 298 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【実施例 82】

## 【0186】

3, 5-ジヒドロキシ-2- (4-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (化合物 82)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (110 mg, 0.31 mmol) から、4-メトキシフェニルボロン酸 (71 mg, 0.47 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (4-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 82 (36 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.35 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.95 (br s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H); FAB-MS ( $m/z$ ): 288 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【実施例 83】

## 【0187】

6-エチル-5- (2-メトキシエチル) - 4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 83)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 52 の工程 2 で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (9.7 g, 26 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、溶液を 4 °C まで冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (0.13 g, 34 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液を 10 分間かけて滴下した。



反応混合物を4℃で1時間攪拌した後、無水硫酸ナトリウム・10水和物(20 g)を加えて、室温まで昇温しながら3時間攪拌した。白色懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタノール(8.4 g, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.68-2.78 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 347 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタノール(0.44g, 1.3 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)に溶解し、溶液を4℃まで冷却した後、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(0.10 g, 2.5 mmol)を加えて、4℃で1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(0.17 mL, 2.7 mmol)を加えて、室温まで昇温しながら1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)および水(0.10 L)を加えて酢酸エチル(0.10 L)で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2)にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-(2-メトキシエチル)-2-フェニルベンゼン(0.38 g, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.18-7.42 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 361 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程3) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-(2-メトキシエチル)-2-フェニルベンゼン(0.38 g, 1.0 mmol)から、メタノール(5.0 mL)および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(70 mL)を用いて、化合物83(3.2 g, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 273 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ) として

実測値 (%) C:74.99, H:7.55, N:0

計算値 (%) C:74.97, H:7.40, N:0

#### 【実施例84】

##### 【0188】

6-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物84)

実施例83の工程1で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタノール(5.2 g, 15 mmol)をメタノール(70 mL)に溶解し、溶液を4℃まで冷却した後、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(70 mL)を加えて、室温まで昇温しながら1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、クロロホルムを加えて、生じた結晶を濾取した。混合溶媒(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/99)で結晶を洗浄し、化合物84(3.4 g, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.28-7.53 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 259 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:73.66, H:6.99, N:0

計算値 (%) C:73.37, H:7.08, N:0

#### 【実施例85】

##### 【0189】

6-ブromo-5-[(オキシラン-2-イルメトキシ)メチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物85)

(工程1) 実施例71の工程1と同様にして、実施例44の工程1で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3, 4-ジプロモ-2-フェニルベンゼン (100 mg, 0.224 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (44.9 mg, 1.12 mmol) およびテトラヒドロフルフリルアルコール (0.0870 mL, 0.898 mmol) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-プロモ-3-[(オキシラン-2-イルメトキシ)メチル]-2-フェニルベンゼン (76.5 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 3H), 3.22-3.42 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.62-3.84 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.97 (s, 12H), 5.27 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-プロモ-3-[(オキシラン-2-イルメトキシ)メチル]-2-フェニルベンゼン (75.0 mg, 0.160 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物85 (49.9 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (m, 1H), 1.76-1.98 (m, 3H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 401, 403 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### 【実施例86】

##### 【0190】

6-プロモ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物86)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例62の工程1で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-プロモ-6-フェニルフェニル]エタノール (75.9 mg, 0.191 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (21.0 mg, 0.525 mmol)、2-プロモエチルメチルエーテル (0.180 mL, 1.92 mmol) およびよう化ナトリウム (115 mg, 0.766 mmol) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-プロモ-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (40.4 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.85-3.00 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-プロモ-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (38.8 mg, 0.0852 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物86 (28.1 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.80-2.92 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (s, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 365, 367 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例87】

##### 【0191】

3-(2-プロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロパン酸メチル (化合物87)

(工程1) 実施例15の工程1で得られる1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]メタノール (2.10 g, 6.89 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (5.19 g, 13.8 mmol) を加えて、加熱還流下で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル 19/1~16/1~9/1) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンズアルデヒド (628 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.12 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H), 9.69 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルベンズアル

デヒド (237 mg, 0.785 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (695 mg, 2.08 mmol) を加えて、80℃で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル 20/1~9/1~4/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] アクリル酸メチル (267 mg, 95%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 33.30 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H).

(工程3) 上記で得られた3-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] アクリル酸メチル (265 mg, 0.740 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、塩化ニッケル(II)・6水和物 (524 mg, 2.20 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (152 mg, 4.00 mmol) を加えて、同温度で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (273 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.30-2.40 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15-7.42 (m, 5H).

(工程4) 上記で得られた3-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (69.1 mg, 0.192 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、N-ブロモスクシニイミド (47.6 mg, 0.267 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (69.4 mg, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.35-2.45 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H).

(工程5) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (65.4 mg, 0.149 mmol) から、メタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物87 (15.4 mg, 29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.35-2.45 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 349, 351 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例88】

##### 【0192】

2-(2-ブromo-3, 5-ジヒドロキシー-6-フェニルフェニル)-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (化合物88)

実施例9の工程3と同様にして、実施例9の工程2で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、2-メトキシフェニルピペラジーン (65 mg, 0.33 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-6-フェニルフェニル]-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジーン-1-イル] エタノンを得て、得られた化合物から、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物88 (45 mg, 41%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.67-2.82 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.49 (s,

2H), 3.82 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.80-7.50 (m, 9H), 9.35 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 497, 499 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 89】

【0193】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-メチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)アセトアミド (化合物 89)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン (0.05 mL, 0.38 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-([3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-N-メチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)アセトアミドを得て、得られた化合物から、4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物 89 (20 mg, 20%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.61 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.74-7.87 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.25 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 441, 443 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 90】

【0194】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-[4-(3-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノン (化合物 90)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、2-シアノピリジルピペラジン (65 mg, 0.35 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-[3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-1-[4-(3-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノンを得て、得られた化合物から、4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物 90 (65 mg, 60%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38-3.53 (m, 10H), 6.95 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 3H), 8.09 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 493, 495 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 91】

【0195】

2-(2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-1-[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]エタノン (化合物 91)

実施例 9 の工程 3 と同様にして、実施例 9 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル酢酸 (90 mg, 0.22 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (62 mg, 0.33 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (45 mg, 0.33 mmol)、1-(2-フロイル)ピペラジン (65 mg, 0.36 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) およびクロロホルム (1.5 mL) を用いて、2-ビス (メトキシメトキシ)-1-[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]エタノンを得て、得られた化合物から、4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物 91 (48 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.33-3.55 (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 6.62 (dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 3.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.83 (dd,  $J = 1.7, 0.7$  Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 403 ( $\text{M-Br}$ ) $^-$ .

【実施例 92】

【0196】

1- [2, 4-ジヒドロキシー-6- (2-メトキシエチル) -5-フェニルフェニル] エタノン (化合物 92)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 1 の工程 3 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル酢酸メチル (0.50 g, 1.4 mmol) をテトラヒドロフラン (0.10 L) に溶解し、溶液を 4℃ まで冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (0.10 g, 2.6 mmol) を加えて、4℃ で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウム・10水和物を加えて、室温まで昇温しながら 1.5 時間攪拌した。白色懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/9~1/1) にて精製し、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] エタノール (0.37 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.71 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 319 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程 2) アルゴン雰囲気下、上記で得られる 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] エタノール (1.2 g, 3.7 mmol) を  $N, N$ -ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、溶液を 4℃ まで冷却した後、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (0.30 g, 7.5 mmol) を加えて、4℃ で 45 分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.17 mL, 2.7 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) および水 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を水 (0.10 L) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -1- (2-メトキシエチル) -2-フェニルベンゼン (1.1 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.71 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 333 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程 3) 上記で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -1- (2-メトキシエチル) -2-フェニルベンゼン (4.3 g, 13 mmol) を  $N, N$ -ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解し、溶液を 4℃ まで冷却した後、 $N$ -ブromoコハク酸イミド (2.3 g, 13 mmol) を加えて、40 分間攪拌した。反応液に水 (0.20 L) を加えて、混合溶媒 ( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=1/2, 0.20 L) で 2 回抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン = 1/9 ~ 1/3) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-1- (2-メトキシエチル) -6-フェニルベンゼン (4.7 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (dd,  $J = 7.6, 8.6$  Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.38 (dd,  $J = 7.6, 8.6$  Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 411, 413 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程 4) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -1- (2-メトキシエチル) -2-ブromo-6-フェニルベンゼン (0.71 g, 1.7 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を -78℃ まで冷却した後、1.6 mol/L  $n$ -ブチルリチウムの  $n$ -ヘキサン溶液 (1.4 mL, 2.2 mmol) を加えて、5 分間攪拌した。反応液にアセトアルデヒド (1.0 mL, 17.8 mmol) を加えて、-78℃ から室温に昇温しながら 1 時間攪

拌した。反応液に水 (5.0 mL) および、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を順次加えて、酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/1) にて精製し、1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] エタノール (0.53 g, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.62-2.87 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.22-3.47 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H).

(工程5) 上記で得られた1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] エタノール (0.52 g, 1.4 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、モレキュラーシーブス3A (3.0 g) と二クロム酸ピリジニウム (1.3 g, 3.5 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾過物をクロロホルムで洗浄した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] エタノン (0.44 g, 86%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.56 (s, 3H), 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 375 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程6) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] エタノン (0.30 g, 0.81 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を用いて、化合物 92 (0.16 g, 67%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.69 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 12.05 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 285 (M-H)<sup>-</sup>.

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:70.67, H:6.69, N:0.30

計算値 (%) C:70.43, H:6.40, N:0

### 【実施例93】

#### 【0197】

1-[2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノン (化合物93)

(工程1) 実施例92の工程4と同様にして、実施例92の工程3で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-1-(2-メトキシエチル)-2-ブロモ-6-フェニルベンゼン (0.18 g, 0.44 mmol)、1.6mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (0.32 mL, 0.51 mmol) およびイソブチルアルデヒド (0.18 mL, 2.0 mmol) を用いて、1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノール (0.12 g, 69%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.21-3.45 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 4.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例92の工程5と同様にして、上記で得られた1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノール (68 mg, 0.17 mmol) から、モレキュラーシーブス4A (0.23 g) および二クロ

ム酸ピリジニウム (0.18 g, 0.49 mmol) を用いて、1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノン (60 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 2.56 (t,  $J = 8.0$ , 2H), 3.03 (s, 3H), 3.10-3.28 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 403 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程3) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノン (50 mg, 0.12 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を用いて、化合物93 (33 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 2.86 (t,  $J = 8.0$ , 2H), 3.09 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 2$ H), 3.37 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 3H), 9.41 (s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 315 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:70.87, H:7.52, N:0.27

計算値 (%) C:70.57, H:7.17, N:0

#### 【実施例94】

##### 【0198】

1-[2, 4-ジヒドロキシー-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] プロパノン (化合物94)

(工程1) 実施例92の工程4と同様にして、実施例92の工程3で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-1-(2-メトキシエチル)-2-ブromo-6-フェニルベンゼン (0.19 g, 0.47 mmol) から、1.6mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (0.35 mL, 0.56 mmol) およびプロピオンアルデヒド (0.10 mL, 1.4 mmol) を用いて、1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] プロパノール (53 mg, 29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.76-2.12 (m, 2H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.16-3.41 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例92の工程5と同様にして、上記で得られた1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] プロパノール (52 mg, 0.13 mmol) から、モレキュラーシーブス3A (0.30 g) および二クロム酸ピリジニウム (0.20 g, 0.53 mmol) を用いて、1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] プロパノン (39 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.60 (t,  $J = 7.6$ , 2H), 2.86 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 387 ( $M-H$ ) $^-$ .

(工程3) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1-[2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル] プロパノン (35 mg, 0.090 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物94 (17 mg, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.95 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.98 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 11.07 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 299 ( $M-H$ ) $^-$ .

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:69.82, H:6.91, N:0.27

計算値 (%) C:69.86, H:6.84, N:0

【実施例 95】

【0199】

5-(2-メトキシエチル)-4-フェニル-6-プロピルベンゼン-1,3-ジオール  
(化合物 95)

実施例 94 の工程 1 で得られる 1-[2,4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]プロパノール (59 mg, 0.19 mmol) をメタノール (12 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50% wet., 50 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール (2.0 mL) に溶解し、4 mol/L 塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (6.0 mL) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/9) にて精製し、さらに結晶化 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/9) することにより化合物 95 (17 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.54-1.63 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J = 6.3, 7.6$  Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 285 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:72.35, H:7.88, N:0.32

計算値 (%) C:72.31, H:7.89, N:0

【実施例 96】

【0200】

6-イソブチル-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール  
(化合物 96)

実施例 95 と同様にして、実施例 93 の工程 1 で得られる 1-[2,4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2-メチルプロパノール (0.11 g, 0.26 mmol) から、10%パラジウム炭素 (50% wet., 70 mg) および 4 mol/L 塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 96 (16 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.51 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.73 (br t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.21 (br t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 299 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 97】

【0201】

6-プロモ-5-(3-メトキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール  
(化合物 97)

(工程 1) 実施例 87 の工程 3 で得られた 3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]プロパン酸メチル (200 mg, 0.555 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (32.1 mg, 0.846 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、1 時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]プロパノール (205 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (br s, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェ



ニル] プロパノール (194 mg, 0.583 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (137 mg, 0.769 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] プロパノール (82.3 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (br s, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程3) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] プロパノール (44.4 mg, 0.108 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (30.0 mg, 750 mmol) およびヨウ化メチル (0.060 mL, 0.963 mmol) を加えて、室温で52時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(3-メトキシプロピル)-2-フェニルベンゼン (38.4 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.76 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られたメチルエーテル (37.2 mg, 0.0875 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 97 (28.7 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60-1.75 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 335, 337 ( $M-H$ ) $^-$ .

#### 【実施例98】

##### 【0202】

6-ブロモ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物98)

(工程1) 実施例62の工程1で得られる2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタノール (185 mg, 0.465 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (376 mg, 1.00 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、1時間攪拌した。混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1~9/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタノール (151 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.73 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.62 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタノール (47.9 mg, 0.121 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、2.0mol/Lメチルアミンの1, 2-ジクロロエタン溶液 (0.500 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (67.8 mg, 0.320 mmol) を加えて、室温で26時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=9/1）にて精製し、2-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エチル-N-メチルアミン（49.6 mg, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H) m, 2.65-2.75 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 32.6 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エチル-N-メチルアミン（49.6 mg, 0.121 mmol）から、エタノール（4 mL）および濃塩酸（0.1 mL）を用いて、化合物98（17.6 mg, 45%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 4.02 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H), 9.36 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H) APCI-MS (m/z): 322, 324 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例99】

##### 【0203】

6-ブロモ-5-[2-(N, N-ジメチルアミノ) エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物99）

(工程1) 実施例98の工程2と同様にして、実施例98の工程1で得られた2-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタナール（47.9 mg, 0.121 mmol）から、酢酸（0.200 mL, 3.49 mmol）、2.0mol/Lジメチルアミンの1, 2-ジクロロエタン溶液（0.500 mL, 1.00 mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（93.6 mg, 0.442 mmol）を用いて、2-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エチル-N, N-ジメチルアミン（51.3 mg, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (s, 6H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エチル-N, N-ジメチルアミン（51.3 mg, 0.121 mmol）をエタノール（4 mL）に溶解した。この溶液に濃塩酸（0.1 mL）を加えて、60℃に加熱し1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=4/1）にて精製し、化合物99（24.3 mg, 60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (s, 6H), 2.74 (s, 4H), 6.57 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.38 br s, 1H, 10.14 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 336, 338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例100】

##### 【0204】

6-ブロモ-5-{2-[N-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル}-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物100）

(工程1) 実施例98の工程2と同様にして、実施例98の工程1で得られる2-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタナール（47.9 mg, 0.121 mmol）から、酢酸（0.200 mL, 3.49 mmol）、（2-メトキシエチル）アミン（0.0870 mL, 1.00 mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（57.6 mg, 0.272 mmol）を用いて、2-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エチル-N-(2-メトキシエチル) アミン（55.0 mg, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.61 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]エチル-N-(2-メトキシエチル)アミン(55.0 mg, 0.121 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.1 mL)を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)にて精製し、化合物100(29.4 mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.72 (s, 4H), 2.76 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 9.33 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 366, 368 ( $M+H$ ) $^+$ .

【実施例101】

【0205】

6-ブロモ-5-(N-メチルアミノメチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物101)

(工程1) 実施例98の工程2と同様にして、実施例46の工程1で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド(66.1 mg, 0.173 mmol)から、酢酸(0.200 mL, 3.49 mmol)、2.0mol/Lメチルアミンの1, 2-ジクロロエタン溶液(0.500 mL, 1.00 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(72.5 mg, 0.342 mmol)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニルメチル-N-メチルアミン(68.6 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.22 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニルメチル-N-メチルアミン(68.6 mg, 0.173 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.1 mL)を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)にて精製し、化合物101(54.2 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.23 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.63 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 308, 310 ( $M+H$ ) $^+$ .

【実施例102】

【0206】

6-ブロモ-5-(N, N-ジメチルアミノメチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物102)

(工程1) 実施例98の工程2と同様にして、実施例46の工程1で得られる3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド(67.6 mg, 0.177 mmol)から、酢酸(0.200 mL, 3.49 mmol)、2.0mol/Lジメチルアミンの1, 2-ジクロロエタン溶液(0.500 mL, 1.00 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(69.7 mg, 0.329 mmol)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニルメチル-N, N-ジメチルアミン(72.6 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.03 (s, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニルメチル-N, N-ジメチルアミン(72.6 mg, 0.177 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.1 mL)を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)にて精製し、化合物102(12.9 mg, 24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.15 (br s, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.10-7.25 (m

, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 9.77 (br s, 1H), 10.55 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 322, 324 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 103】

【0207】

6-ブロモ-5-[N-(2-メトキシエチル)アミノメチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 103)

(工程 1) 実施例 98 の工程 2 と同様にして、実施例 46 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルベンズアルデヒド (63.8 mg, 0.167 mmol) から、酢酸 (0.200 mL, 3.49 mmol)、2-メトキシエチルアミン (0.0870 mL, 1.00 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (81.5 mg, 0.385 mmol) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニルメチル-N-(2-メトキシエチル)アミン (73.5 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.57 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られたメトキシエチルアミン (73.5 mg, 0.167 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60℃で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 103 (22.4 mg, 38%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.62-2.74 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 9.59 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 352, 354 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 104】

【0208】

6-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 104)

実施例 25 の工程 2 と同様にして、実施例 97 の工程 2 で得られた 3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパノール (35.2 mg, 0.0856 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60℃で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 104 (19.4 mg, 70%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80-1.20 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 321, 323 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 105】

【0209】

6-ブロモ-5-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 105)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2, 4-ジブロモ-3-(メトキシエチル)ベンゼン (110 mg, 0.27 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (42 mg, 0.28 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.013 mmol)、炭酸セシウム (200 mg, 0.62 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (1.5 mL) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(メトキシエチル)-2-(3-メトキシ)フェニルベンゼン (28 mg, 21%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.90 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(メトキシエチル)-2-(3-メトキシ)フェニルベンゼン(26 mg, 0.059 mmol) から、メタノール(2.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物105(19 mg, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.85 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.90 (dt,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 352 (M-H) $^-$ .

#### 【実施例106】

##### 【0210】

3-[5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸(化合物106)

(工程1) 実施例1の工程3と同様にして、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-3-(メトキシエチル)ベンゼン(350 mg, 1.0 mmol) から、3-ホルミルフェニルボロン酸(180 mg, 1.2 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(40 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム(670 mg, 2.1 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン(10 mL) および水(2.0 mL)を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(メトキシエチル)-2-(3-ホルミル)フェニルベンゼン(350 mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.63 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.72 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.85 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

(工程2) 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(メトキシエチル)-2-(3-ホルミル)フェニルベンゼン(350 mg, 0.97 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド(170 mg, 0.96 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(メトキシエチル)-2-(3-ホルミル)フェニルベンゼン(370 mg, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.88 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

(工程3) 上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-3-(メトキシエチル)-2-(3-ホルミル)フェニルベンゼン(350 mg, 0.80 mmol)をtert-ブタノール(7.0 mL)とジクロロメタン(1.0 mL)の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン(0.5 mL)を加えた後、次亜塩素酸ナトリウム(450 mg, 4.9 mmol) およびリン酸水素ナトリウム(180 mg, 1.5 mmol)の水溶液(5.0 mL)を滴下し、室温で9時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで2回抽出し、無水硫酸水素ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、3-[5-ブロモ-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸(360 mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.44 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.96 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.09 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H).

(工程4) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3-[5-ブロモ-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸(104 mg, 0.23 mmol) から、メタノール(2.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、さらにクロロホルムで結晶化することにより、化合物106(70 mg, 8

3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.72 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.17 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 365, 367 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 107】

##### 【0211】

6-ブロモ-5-[2-(ヒドロキシイミノ)プロピル]-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 107)

(工程 1) 実施例 65 の工程 2 で得られる 1-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]プロパン-2-オン (160 mg, 0.39 mmol) をピリジン (4.0 mL) に溶解し、ヒドロキシアミン・塩酸塩 (50 mg, 0.73 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、1-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロパン (150 mg, 91%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 409, 411 ( $\text{M+H}$ ) $^+$

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロパン (150 mg, 0.35 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 107 (90 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 336, 338 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 108】

##### 【0212】

6-ブロモ-5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルメトキシ)エチル]-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 108)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 62 の工程 1 で得られた 2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]エタノール (67.7 mg, 0.170 mmol) から、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (108 mg, 2.71 mmol) および 2-(ブロモメチル)テトラヒドロピラン (0.129 mL, 1.01 mmol) より、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルメトキシ)エチル]-4-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)ベンゼン (14.0 mg, 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15-1.30 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10-3.52 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルメトキシ)エチル]-4-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)ベンゼン (14.0 mg, 0.0266 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 108 (11.1 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.30 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.15-3.50 (m, 6H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 405, 407 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 109】

##### 【0213】

6-ブロモ-5-[2-(オキソラン-2-イルメトキシ)エチル]-4-フェニルベン

ゼン-1, 3-ジオール (化合物 109)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 62 の工程 1 で得られる 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- [2- (テトラヒドロピラン-2-イルメトキシ) エチル] -4-ブロモ-2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (75.2 mg, 0.189 mmol) から、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (123 mg, 3.07 mmol) およびテトラヒドロフルフリルプロミド (0.106 mL, 0.944 mmol) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-3- [2- (オキシラン-2-イルメトキシ) エチル] -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (5.7 mg, 6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.54 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.65-3.97 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られる 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-3- [2- (オキシラン-2-イルメトキシ) エチル] -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (5.7 mg, 0.0118 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解した。この溶液に濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60℃に加熱し1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 109 (4.8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.60 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.65-3.97 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 391, 393 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 110】

##### 【0214】

6-ブロモ-5- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 110)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 62 の工程 1 で得られる 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] エタノール (99.3 mg, 0.250 mmol) から、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (106 mg, 2.66 mmol) および (2-ブロモエトキシ) -tert-ブチルジメチルシラン (0.268 mL, 1.25 mmol) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-3- {2- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ] エチル} -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (35.1 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.30 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.63 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-3- {2- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ] エチル} -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (35.0 mg, 0.0632 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 110 (25.3 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.77 (br s, 1H), 2.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.36 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.48 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.56-3.68 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 351, 353 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 111】

##### 【0215】

6-ブロモ-5- [2- (メトキシメトキシ) エチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-

ージオール (化合物 111)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 62 の工程 1 で得られる 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-6-フェニルフェニル] エタノール (117 mg, 0.294 mmol) から、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (130 mg, 3.26 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (0.111 mL, 1.47 mmol) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブromo-3- [2- (メトキシメトキシ) エチル] -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (75.5 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.85-2.98 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブromo-3- [2- (メトキシメトキシ) エチル] -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (74.0 mg, 0.168 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.4 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 111 (25.8 mg, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.80-2.90 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 351, 353 ( $\text{M-H}^-$ ).

#### 【実施例 112】

##### 【0216】

6-ブromo-5- (1, 3-ジオキソラン-2-イルメトキシ) -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 112)

実施例 46 工程 1 で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-6-フェニルベンズアルデヒド (73.8 mg, 0.194 mmol) をエチレングリコール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 112 (18.1 mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.15-3.30 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 335, 337 ( $\text{M-H}^-$ ).

#### 【実施例 113】

##### 【0217】

6-エチル-5- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 113)

(工程 1) 実施例 71 の工程 1 と同様にして、実施例 83 の工程 1 で得られた 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (398 mg, 1.15 mmol)、60%水素化ナトリウム 鉱油分散物 (151 mg, 3.78 mmol) および 2-ブromoエチルメチルエーテル (0.432 mL, 4.60 mmol) より、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -4-エチル-2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (163 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.72-2.83 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.25 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -4-エチル-2- (3-メトキシフェニル) ベンゼン (160 mg, 0.395 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.5 mL) を加えて、60℃で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られ



た残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製し、化合物 113 (135 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 6H), 4.47 (s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 315 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

【実施例 114】

【0218】

4- (2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) ブタン-2-オン (化合物 114)

(工程 1) 実施例 87 の工程 1 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルベンズアルデヒド (151 mg, 0.498 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、(アセチルメチレン) トリフェニルホスホラン (475 mg, 1.49 mmol) を加えて、80°C で 10 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] ブタン-3-エン-2-オン (148 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.54 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 4H).

(工程 2) 上記で得られた 4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] ブタン-3-エン-2-オン (145 mg, 0.423 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (34.2 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] ブタン-2-オン (90.1 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.96 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 3) 上記で得られた 4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニルフェニル] ブタン-2-オン (88.0 mg, 0.256 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL)

に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (69.6 mg, 0.391 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] ブタン-2-オン (101 mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 4) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-フェニルフェニル] ブタン-2-オン (47.4 mg, 0.112 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60°C で 1.1 時間で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 114 (38.1 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 335, 337 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【実施例 115】

## 【0219】

5-(3-ヒドロキシブチル)-6-ブロモ-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール  
(化合物115)

(工程1) 実施例114の工程3で得られた4-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]ブター-2-オン(50.1 mg, 0.122 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(12.1 mg, 0.320 mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、た。溶媒を減圧下で留去し2級アルコール(52.2 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.99 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 3H), 2.50-2.75 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた4-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル]ブタン-2-オール(44.8 mg, 0.105 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃塩酸(0.1 mL)を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物115(30.2 mg, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.44-1.60 (m, 3H), 2.45-2.72 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 337, 339 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【実施例116】

## 【0220】

1-[2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-(3-メトキシフェニル)フェニル]エタノン(化合物116)

(工程1) 実施例62の工程1と同様にして、実施例1の工程1で得られる3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(4.5 g, 17 mmol)から、水素化アルミニウムリチウム(640 mg, 17 mmol)およびジエチルエーテル(100 mL)を用いて、3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニルエタノール(3.8 g, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (br s, 1H), 2.81 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 5.14 (s, 4H), 6.57 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 6.62 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H).

(工程2) 実施例64の工程1と同様にして、上記で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニルエタノール(3.8 g, 16 mmol)から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(1.3 g, 33 mmol)、よう化メチル(3.1 mL, 50 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)を用いて、1,3-ビス(メトキシメトキシ)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン(2.9 g, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.59 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.13 (s, 4H), 6.57 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 6.60 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

(工程3) 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られる1,3-ビス(メトキシメトキシ)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン(3.0 g, 12 mmol)から、N-ブロモこはく酸イミド(2.1 g, 12 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)を用いて3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-1-(2-メトキシエチル)ベンゼン(3.8 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.68 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H).

(工程4) 実施例13の工程1と同様にして、上記で得られる3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-1-(2-メトキシエチル)ベンゼン(6.5 g, 20 mmol)から、クロロホルム(80 mL)、よう素(5.0 g, 20 mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキ

シ) ヨード] ベンゼン (8.4 g, 20 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-2-ヨード-1-(2-メトキシエチル) ベンゼン (5.6 g, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.50 (s, 9H), 5.20 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.87 (s, 1H).

(工程 5) 実施例 69 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-ブロモ-2-ヨード-1-(2-メトキシエチル) ベンゼン (5.4 g, 12 mmol) を、トルエン (100 mL)、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (4.4 mL, 13 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (0.4 g, 0.57 mmol) で処理した後、さらにテトラヒドロフラン (50 mL) および 1 mol/L 塩酸 (30 mL) で処理し、1-[4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル) フェニル] エタノン (3.9 g, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.51 (s, 3H), 3.02 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.54 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, H).

(工程 6) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1-[4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル) フェニル] エタノン (150 mg, 0.22 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (45 mg, 0.29 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1-[4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-(3-メトキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル) フェニル] エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 116 (19 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.69 (s, 3H), 3.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.05 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 9.84-6.78 (m, 2H), 7.00 (ddd,  $J = 8.1, 2.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 12.0 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 317 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 117】

##### 【0221】

3-[5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシー-6-(2-メトキシエチル) フェニル] ベンズアミド (化合物 117)

(工程 1) 実施例 48 の工程 1 と同様にして、実施例 106 の工程 3 で得られる 3-[5-ブロモ-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -6-(2-メトキシエチル) フェニル] 安息香酸 (290 mg, 0.64 mmol) から、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (130 mg, 0.96 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (180 mg, 0.96 mmol) および 7 mol/L アンモニアのメタノール溶液 (0.2 mL, 1.4 mmol) を用いて、3-[5-ブロモ-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -6-(2-メトキシエチル) フェニル] ベンズアミド (120 mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.98-6.50 (br d, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.36 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.81 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3-[5-ブロモ-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -6-(2-メトキシエチル) フェニル] ベンズアミド (50 mg, 0.11 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 117 (30 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.83 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.40 (dt,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.82 (ddd,  $J = 7.7, 1.8, 1.5$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ )

: 364, 366 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 118】

【0222】

6-エチル-5-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 118)

実施例 116 で得られる化合物 116 をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.35 mL, 2.5 mmol) およびクロロ炭酸メチル (0.18 mL, 2.3 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 4.0 mmol) の水溶液 (5 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、粗精製物を得た。得られた粗精製物に 7 mol/L 塩酸のメタノール溶液 (10 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、化合物 118 (53 mg, 18%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.95 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 302 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 119】

【0223】

3-[5-アセチル-2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸メチル (化合物 119)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 116 の工程 5 で得られた 1-[4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン (220 mg, 0.58 mmol) から、3-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (150 mg, 0.83 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (570 mg, 1.8 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、3-[5-アセチル-2,4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)フェニル]安息香酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 119 (120 mg, 60%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.24 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.47 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.8, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 11.9 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 343 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 120】

【0224】

1-[2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-(3-フェニルフェニル)フェニル]エタノン (化合物 120)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 116 の工程 5 で得られた 1-[4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン (200 mg, 0.53 mmol) から、3-ビフェニルボロン酸 (150 mg, 0.76 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (500 mg, 1.6 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1-[4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-フェニルフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 120 (130 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.70 (s, 3H), 3.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.10 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.23-7.71 (m, 9H), 12.0 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 361 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 121】

【0225】

1- [2, 4-ジヒドロキシ-5-(3-エトキシフェニル)-6-(2-メトキシエチル)フェニル] エタノン (化合物 121)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 116 の工程 5 で得られた 1- [4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル)フェニル] エタノン (230 mg, 0.61 mmol) から、3-エトキシフェニルボロン酸 (150 mg, 0.90 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (580 mg, 1.8 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1- [4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-エトキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル] エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 121 (130 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.07 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 6.97 (dd,  $J = 7.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 329 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 122】

【0226】

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-(3-メチルフェニル)フェニル] エタノン (化合物 122)

実施例 1 の工程 3 および工程 4 と同様にして、実施例 116 の工程 5 で得られた 1- [4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ブロモ-2-(2-メトキシエチル)フェニル] エタノン (590 mg, 1.6 mmol) から、3-メチルフェニルボロン酸 (320 mg, 2.4 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (150 mg, 0.19 mmol)、炭酸セシウム (1.5 g, 4.6 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1- [4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-メチルフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル] エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (6.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (6.0 mL) を用いて、化合物 122 (460 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.03 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 299 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 123】

【0227】

6-エチル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 123)

(工程 1) 実施例 97 の工程 2 で得られる 3- [3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-フェニルフェニル] プロパノール (137 mg, 0.333 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム クロロホルム付加体 (5.6 mg, 0.0151 mmol)、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル (20.5 mg, 0.0687 mmol) およびトリブチルビニルスズ (0.150 mL, 0.513 mmol) を加えて、110°C で 20 時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で 1 時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を、分取薄層クロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3

ー [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニル-2-ビニルフェニル] プロパノール (31.4 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80-1.00 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.51 (dd,  $J = 2.4, 11.5$  Hz, 1H), 5.65 (dd,  $J = 2.4, 17.8$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 11.5, 17.8$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニル-2-ビニルフェニル] プロパノール (30.0 mg, 0.0837 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (52.6 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパノール (15.2 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.86 (br s, 1H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.39 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H).

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパノール (15.2 mg, 0.0422 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物 123 (11.9 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.40-1.80 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.50 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.37-7.55 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 273 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 124】

##### 【0228】

1- [2, 4-ジヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシプロピル) - 5-フェニルフェニル] エタノン (化合物 124)

(工程 1) 実施例 97 の工程 2 で得られる 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-6-フェニルフェニル] プロパノール (684 mg, 1.66 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、イミダゾール (345 mg, 5.06 mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド (374 mg, 2.48 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-フェニルベンゼン (778 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -0.05 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 3H).

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-フェニルベンゼン (147 mg, 0.280 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (0.200 mL, 0.592 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (75.5 mg, 0.0960 mmol) を加えて、130°Cで60時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、2時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、2mol/L塩酸 (6 mL) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。

有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルフェニル]エタノン (21.2 mg, 20%) を得た。

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルフェニル]エタノン (21.2 mg, 0.0566 mmol) から、エタノール (8 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物124 (11.7 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.75-2.86 (m, 2H), 3.39 (dt,  $J = 5.3, 6.0$  Hz, 2H), 4.96 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H), 11.94 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 285 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例125】

##### 【0229】

1-[2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (化合物125)

アルゴン雰囲気下、実施例92の工程3で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-1-(2-メトキシエチル)-2-ブromo-6-フェニルベンゼン (0.33 g, 0.80 mmol) をテトラヒドロフラン (7.0 mL) に溶解し、溶液を-78℃まで冷却した後、1.6mol/L n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (0.60 mL, 0.96 mmol) を5分間で滴下し、-78℃で10分間攪拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸エチル (0.15 mL, 1.3 mmol) を加えた後、-78℃から室温まで昇温しながら、2時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて酢酸エチル (0.10 L) 2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノンを得た。得られた化合物をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物125 (5.1 mg, 1.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 2.74 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 399 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例126】

##### 【0230】

6-エチル-3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (化合物126)

(工程1) 実施例69で得られた化合物69 (0.12 g, 0.41 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.1 mmol) を加えて、溶液を4℃まで冷却した後、クロロ炭酸メチル (0.081 mL, 1.1 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-6-フェニルフェニル酢酸メチルをテトラヒドロフラン (5.0 mL) と水 (5.0 mL) の混合溶媒に溶解し、溶液を4℃まで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (73 mg, 1.9 mmol) を5分間かけて加えて、1時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて、10分間攪拌した後、酢酸エチル (0.10 L) で2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、2-エチル-3-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (89 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2

H), 3.49 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 343 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程2) 上記で得られた2-エチル-3-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (53 mg, 0.15 mmol) をアセトニトリル (3.6 mL) とメタノール (0.4 mL) の混合溶媒に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.053 mL, 0.30 mmol) および2.0mol/Lトリメチルシリルジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 (0.15 mL, 0.3 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/2) にて精製し、2-エチル-3-メトキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (51 mg, 92%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 3H).

(工程3) 上記で得られた2-エチル-3-メトキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (39 mg, 0.11 mmol) を7.0mol/Lアンモニウムのメタノール溶液 (4.0 mL, 28 mmol) に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/2) にて精製し、化合物126 (28 mg, 85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 301 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例127】

##### 【0231】

4, 6-ジヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニル安息香酸 (化合物127)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例92の工程3で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-1-(2-メトキシエチル)-2-ブromo-6-フェニルベンゼン (0.71 g, 1.7 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、-78℃まで冷却した後、1.6mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (2.7 mL, 4.3 mmol) を1分間かけて滴下し、5分間攪拌した。反応混合物に粉碎したドライアイス (1.0 g) を加えて、-78℃から室温まで昇温しながら4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム~メタノール/クロロホルム=1/4) にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニル安息香酸 (0.40 g, 61%) を得た。

FAB-MS (m/z): 399 (M+Na)<sup>+</sup>.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニル安息香酸 (0.10 g, 0.27 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を持ち手、化合物127 (25 mg, 33%) を得た。

APCI-MS (m/z): 287 (M-H)<sup>-</sup>.

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C:65.25, H:5.69, N:0.18

計算値 (%) C:65.03, H:5.73, N:0

#### 【実施例128】

##### 【0232】

4, 6-ジヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニル安息香酸メチル (化合物128)

(工程1) 実施例127の工程1で得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニル安息香酸 (0.12 g, 0.32 mmol) をメタノール (2.0



mL) とアセトニトリル (2.0 mL) の混合溶媒に溶解し、2.0mol/Lトリメチルシリルジエチルジエチルエーテル溶液 (0.5 mL, 1.0 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2-(2-メトキシエチル) -3-フェニル安息香酸メチル (81 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 391 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2-(2-メトキシエチル) -3-フェニル安息香酸メチル (80 mg, 0.21 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物128 (52 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 11.48 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 301 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ ) として

実測値 (%) C:66.16, H:6.03, N:0.10

計算値 (%) C:65.97, H:6.12, N:0

#### 【実施例129】

##### 【0233】

6-メトキシ-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物129)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例92の工程3で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-6-フェニルベンゼン (1.2 g, 2.9 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、溶液を-78 °Cまで冷却した後、1.6mol/L n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (5.0 mL, 8.0 mmol) を5分間かけて滴下し、-78 °Cで10分間攪拌した。4-ホルミルモルホリン (1.2 mL, 12 mmol) を加えて、-78 °Cから室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物に、水 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2-(2-メトキシエチル) -3-フェニルベンズアルデヒド (0.62 g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 10.60 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 339 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

(工程2) 上記で得られた4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2-(2-メトキシエチル) -3-フェニルベンズアルデヒド (0.18 g, 0.50 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (0.26 g, 1.5 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を7.0mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (10 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2-(2-メトキシエチル) -3-フェニルフェノール (0.12 g, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.71 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.17-7.59 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 349 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程3) 上記で得られた4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2-(2-メトキシエチル)

ル) - 3 - フェニルフェノール (0.12 g, 0.35 mmol) をエタノール (4.0 mL) と水 (4.0 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム (40 mg, 1.0 mmol) およびジメチル硫酸 (0.080 mL, 0.85 mmol) を加えて、80 °C で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、3mol/L塩酸 (5.0 mL) を加えて、1時間攪拌し、酢酸エチル (0.10 L) で2回抽出した。有機層を水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物 129 (22 mg, 23%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.73 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.27 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 275 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 130】

##### 【0234】

6 - エチル - 5 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - メチルフェニル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール (化合物 130)

実施例 118 と同様にして、実施例 122 で得られた化合物 122 (320 mg, 1.1 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.21 mL, 2.7 mmol)、トリエチルアミン (0.37 mL, 2.7 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、1 - [4, 6 - ビス (メトキシカルボニルオキシ) - 3 - (3 - メチルフェニル) - 2 - (2 - メトキシエチル) フェニル] エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (160 mg, 4.3 mmol)、水 (5.0 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、1, 5 - ビス (メトキシカルボニルオキシ) - 4 - エチル - 3 - (2 - メトキシエチル) - 2 - (3 - メチルフェニル) ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアのメタノール溶液 (10 mL) で処理し、化合物 130 (70 mg, 23%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.62-2.74 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 286 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 131】

##### 【0235】

3 - [5 - エチル - 2, 4 - ジヒドロキシー - 6 - (2 - メトキシエチル) フェニル] 安息香酸メチル (化合物 131)

実施例 118 と同様にして、実施例 119 で得られた化合物 119 (100 mg, 0.30 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.05 mL, 0.65 mmol)、トリエチルアミン (0.09 mL, 0.65 mmol) およびテトラヒドロフラン (3.0 mL) を用いて、3 - [5 - アセチル - 2, 4 - ビス (メトキシカルボニルオキシ) - 6 - (2 - メトキシエチル) フェニル] 安息香酸メチルを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (45 mg, 1.2 mmol)、水 (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) を用いて、3 - [2, 4 - ビス (メトキシカルボニルオキシ) - 5 - エチル - 6 - (2 - メトキシエチル) フェニル] 安息香酸メチルを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 131 (37 mg, 37%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.62-2.71 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.48 (br s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H); FAB-MS (m/z): 330 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 132】

##### 【0236】

6 - エチル - 5 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - フェニルフェニル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール (化合物 132)

実施例 118 と同様にして、実施例 120 で得られた化合物 120 (65 mg, 0.18 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.03 mL, 0.39 mmol)、トリエチルアミン (0.06 mL, 0.43 mmol)

mol) およびテトラヒドロフラン (3.0 mL) を用いて、1-[4, 6-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-3-(3-フェニルフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79 mmol)、水 (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) を用いて、1, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-4-エチル-3-(2-メトキシエチル)-2-(3-フェニルフェニル)ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を 7mmol/L アンモニアメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 132 (33 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.36-7.76 (m, 7H), 7.24-7.27 (m, 2H); APCI-MS ( $m/z$ ): 347 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 133】

##### 【0237】

6-エチル-5-(2-メトキシエチル)-4-(3-エトキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 133)

実施例 118 と同様にして、実施例 121 で得られた化合物 121 (94 mg, 0.29 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.05 mL, 0.65 mmol)、トリエチルアミン (0.09 mL, 0.65 mmol) およびテトラヒドロフラン (3.0 mL) を用いて、1-[4, 6-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-3-(3-エトキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79 mmol)、水 (2.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) を用いて、1, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-4-エチル-3-(2-メトキシエチル)-2-(3-エトキシフェニル)ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を 7mmol/L アンモニアメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 133 (45 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.73 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.04 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.93 (ddd,  $J = 7.9, 2.5, 0.8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 316 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 134】

##### 【0238】

1-[2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-(3-ヒドロキシフェニル)フェニル]エタノン (化合物 134)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 116 の工程 5 で得られた 1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ブromo-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン (100 mg, 0.27 mmol) から、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (90 mg, 0.41 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (200 mg, 0.61 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (2.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノンを得た。さらに

実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 134 (46 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.52 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.27 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 301 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 135】

##### 【0239】

1-[2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)-5-(3-ベンジルオキシフェニル)フェニル]エタノン (化合物 135)

(工程1) 実施例134で得られる1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン(25 mg, 0.064 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、炭酸カリウム(35 mg, 0.25 mmol)および臭化ベンジル(0.02 mL, 0.17 mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/2)にて精製し、1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン(30 mg, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.55 (s, 3H), 2.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.26-7.45 (m, 7H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]エタノン(30 mg, 0.062 mmol)から、メタノール(2.0 mL)および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(2.0 mL)を用いて、化合物135(13 mg, 53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.07 (br s, 1H), 5.09 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.47-7.25 (m, 6H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 391 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例136】

##### 【0240】

1-{2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-5-フェニルフェニル}エタノン(化合物136)

(工程1) 実施例86の工程1と同様にして、実施例92の工程1で得られる2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]エタノール(3.8 g, 12 mmol)から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(1.9 g, 48 mmol)および2-ブromoエチルメチルエーテル(4.7 mL, 48 mmol)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニルベンゼン(3.8 g, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.40-7.33 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.76 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H).

(工程2) 上記で得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニルベンゼン(0.30 g, 0.81 mmol)をクロロホルム(5.0 mL)に溶解し、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(0.34 g, 0.81 mmol)およびヨウ素(0.21 g, 0.81 mmol)を氷冷下に加えて、30分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3)にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ヨード-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン(0.31 g, 76%)を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 503 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程3) 実施例69の工程1と同様にして、上記で得られる1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ヨード-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン(2.6 g, 5.2 mmol)を、トルエン(50 mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(370 mg, 0.52 mmol)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(2.5 mL, 7.3 mmol)で処理した後、さらにテトラヒドロフラン(50 mL)および2mol/L塩酸(30 mL)で処理し、1-[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3-フェニルフェニル]エタノン(2.4 g, 定量的)を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 3H), 2.67 (dd,  $J = 8.1, 7.2$  Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H).

(工程4) 上記で得られた1-[4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3-フェニルフェニル]エタノン(0.40 g)をメタノール(10 mL)に溶解し、塩酸(3.0mol/L, 1.0 mL)を加えて、40℃で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)にて精製し、化合物136(0.11 g, 55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.70 (s, 3H), 3.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.47-3.31 (m, 9H), 5.19 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 11.97 (br s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 331 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例137】

##### 【0241】

1-{2,4-ジヒドロキシー-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-5-(3-メトキシフェニル)フェニル}エタノン(化合物137)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例116の工程1で得られる3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニルエタノール(5.4 g, 22 mmol)から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(1.8 g, 45 mmol)、2-ブロモメトキシエチル(6.2 mL, 34 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(70 mL)を用いて、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(6.6 g, 55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.54-3.69 (m, 6H), 5.13 (s, 4H), 6.56-6.59 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 301 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程2) 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(3.6 g, 12.0 mmol)から、N-ブロモコハク酸イミド(2.4 g, 13 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)を用いて、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(4.6 g, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.72-3.35 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 380 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程3) 実施例13の工程1と同様にして、上記で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(4.5 g, 12 mmol)から、クロロホルム(80 mL)、ヨウ素(3.0 g, 12 mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(5.1 g, 12 mmol)を用いて、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-ヨード-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(5.6 g, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.507 (s, 3H), 3.508 (s, 3H), 3.57-3.72 (m, 8H), 5.20 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.87 (s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 506 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程4) 実施例69の工程1と同様にして、上記で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-ヨード-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(5.5 g, 11 mmol)を、トルエン(55 mL)、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(4.4 mL, 13 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.77 g, 1.1 mmol)で処理した後、さらにテトラヒドロフラン(50 mL)および2mol/L塩酸(30 mL)で処理し、1-{4,6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ブロモ-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル}エタノン(3.3 g, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.51 (s, 3H), 3.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 421 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程 5) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1- {4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-プロモ-2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (680 mg, 1.6 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (300 mg, 2.0 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (1.6 g, 4.9 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、1- {4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3- (3-メトキシフェニル) -2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (5.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を用いて、化合物 137 (390 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (s, 3H), 3.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 12.0 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 359 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

### 【実施例 138】

#### 【0242】

6-エチル-5- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -4- (3-メトキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 138)

実施例 118 と同様にして、実施例 137 で得られた化合物 137 (250 mg, 0.69 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.15 mL, 1.9 mmol)、トリエチルアミン (0.26 mL, 1.9 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、1- {4, 6-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -3- (3-メトキシフェニル) フェニル} エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (120 mg, 3.2 mmol)、水 (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -4-エチル-3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -2- (3-メトキシフェニル) ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を 7 mmol/L アンモニアメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 138 (110 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.63-2.79 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 345 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

### 【実施例 139】

#### 【0243】

1- {2, 4-ジヒドロキシ-6- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -5- (3-メチルフェニル) フェニル} エタノン (化合物 139)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 137 の工程 2 で得られる 1- {4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-プロモ-2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (1.1 g, 2.5 mmol) から、3-メチルフェニルボロン酸 (420 mg, 3.1 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (40 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム (2.5 g, 7.7 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (30 mL) および水 (3.0 mL) を用いて、1- {4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3- (3-メチルフェニル) -2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (15 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (15 mL) を用いて、化合物 139 (610 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.03 (t,  $J = 7.9$  Hz,

2H), 3.31 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 6H), 4.99 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 12.1 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 343 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 140】

【0244】

トリフルオロメタンスルホン酸 3-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルフェニル (化合物 140)

実施例 136 の工程 1 で得られた 4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -2- [(2-2-メトキシエトキシ) エチル] フェニルベンゼン (410 mg, 1.2 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ピリジン (0.10 mL, 1.2 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.20 mL, 1.2 mmol) を氷冷下で加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を希塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、化合物 140 (150 mg, 収率 30%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.53-7.46 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.49-3.34 (m, 9H), 2.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H); APCI-MS (m/z): 419 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 141】

【0245】

2- [2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル) フェニル] -N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (化合物 141)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモフェニル酢酸メチル (10 g, 28 mmol) をクロロホルム (240 mL) に溶解し、-30℃で攪拌しながら、ヨウ素 (7.3 g, 29 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (12 g, 29 mmol) を順次加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温に昇温し、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-ヨードフェニル酢酸メチル (10 g, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.51 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.94 (s, 1H); FAB-MS (m/z): 475 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 2) 実施例 69 の工程 1 と同様にして、上記で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-ヨードフェニル酢酸メチル (10.4 g, 22 mmol) から、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (11 mL, 33 mmol) を、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (1.6 g, 2.2 mmol) およびトルエン (130 mL) で処理した後、さらにテトラヒドロフラン (95 mL) および 2 mol/L 塩酸 (95 mL) で処理し、6-アセチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモフェニル酢酸メチル (6.6 g, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.98 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 391, 393 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 3) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 6-アセチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモフェニル酢酸メチル (1.1 g, 2.8 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (630 mg, 4.1 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (220 mg, 0.28 mmol)、炭酸セシウム (2.7 g, 8.3 mmol)、ジメトキシエタン (20 mL) および水 (4 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-(3-メトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (1.1 g, 99%) を

得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.69-6.73 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程4) 実施例9の工程2と同様にして、上記で得られた2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (500 mg, 1.2 mmol) から、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) およびメタノール (10 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸を得た。さらに実施例9の工程3と同様にして、得られた化合物から、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (230 mg, 1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (180 mg, 1.2 mmol)、N-(2-メトキシエチル)メチルアミン (0.13 mL, 1.2 mmol) およびクロロホルム (10 mL) を用いて、2-[2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (90 mg, 15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.58 (s, 3H), 2.69 (s, 1.5 H), 2.86 (s, 1.5H), 3.11-3.55 (m, 15H), 3.75 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 5.03 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.28 (m, 1H).

(工程5) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-[2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (90 mg, 0.19 mmol) から、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物141 (30 mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.90 (br s, 3H), 3.32-3.63 (m, 9H), 7.31 (m, 1H), 3.77 (m, 3H), 6.29 (m, 1H), 6.77-6.88 (m, 2H), 6.91 (m, 1H); APC I-MS ( $m/z$ ): 386 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例142】

##### 【0246】

2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (化合物142)

(工程1) 実施例1の工程4と同様にして、実施例141の工程3で得られた2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (410 mg, 0.98 mmol) から、メタノール (4.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (4.0 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (320 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H); APC I-MS ( $m/z$ ): 331 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 実施例118と同様にして、上記で得られた2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (320 mg, 0.97 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.2 mL, 2.6 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.9 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、2-アセチル-3, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチルを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (210 mg, 5.5 mmol)、水 (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、2-エチル-3, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチルを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物142 (170 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.58 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2



H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

【実施例 143】

【0247】

6-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール (化合物 143)

実施例 62 の工程 1 と同様にして、実施例 142 で得られた化合物 142 (120 mg, 0.38 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (60 mg, 1.6 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、化合物 143 (100 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H); FAB-MS (m/z): 288 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 144】

【0248】

5-(2-アリルオキシエチル)-6-エチル-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 144)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 83 の工程 1 で得られた 2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタノール (172 mg, 0.497 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (78.2 mg, 1.95 mmol) および臭化アリル (0.100 mL, 1.18 mmol) を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン (115 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.64-2.84 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (ddd, J = 1.3, 1.6, 5.4 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.02-5.16 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.76 (ddt, J = 10.4, 17.3, 5.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン (40.7 mg, 0.105 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 144 (27.4 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.75 (ddd, J = 1.3, 1.5, 5.7 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.04-5.18 (m, 2H), 5.76 (ddt, J = 10.5, 17.2, 5.7 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 299 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 145】

【0249】

5-(3-アリルオキシプロピル)-6-エチル-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 145)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 123 の工程 2 で得られる 3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパノール (204 mg, 0.566 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (88.3 mg, 2.21 mmol) および臭化アリル (0.100 mL, 1.18 mmol) を用いて、3-(3-アリルオキシプロピル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン (181 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.69 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.78 (ddd, J = 1.3, 1.6, 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.06-5.24 (m, 2H), 5.82 (ddt, J = 10.4, 17.3, 5.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.10-

7.23 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-(3-アリルオキシプロピル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(46.8 mg, 0.150 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物145(28.4 mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.21 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.79 (ddd,  $J = 1.5, 1.5, 5.5$  Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.10 (ddd,  $J = 1.3, 3.1, 10.3$  Hz, 1H), 5.18 (ddd,  $J = 1.7, 3.5, 17.2$  Hz, 1H), 5.81 (ddt, 10.5, 17.2, 5.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.36-7.53 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 313 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例146】

##### 【0250】

6-エチル-5-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール(化合物146)

(工程1) 実施例64の工程1と同様にして、実施例123の工程2で得られる3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパノール(164 mg, 0.456 mmol)から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(142 mg, 3.54 mmol)および2-ブロモエチルメチルエーテル(0.282 mL, 3.00 mmol)を用いて、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-2-フェニルベンゼン(113 mg, 59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-2-フェニルベンゼン(111 mg, 0.264 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物146(92.2 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.24 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.35-3.46 (m, 4H), 4.50 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.37-7.52 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 329 ( $M-H$ ) $^-$ .

#### 【実施例147】

##### 【0251】

6-エチル-5-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール(化合物147)

(工程1) 実施例144の工程1で得られた3-(2-アリルオキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(71.1 mg, 0.184 mmol)

をアセトニトリル(4 mL)と水(1 mL)の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド(56.4 mg, 0.481 mmol)および2.5%四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液(0.100 mL, 0.00799 mmol)を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、3-[2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(72.6 mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.95 (br s, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.64-2.82 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H)

), 3.45-3.75 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-[2-(2,3-ジヒロドキシプロポキシ)エチル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(72.5 mg, 0.172 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物147(51.6 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.20-3.58 (m, 6H), 3.62-3.73 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.34-7.52 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 331 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例148】

##### 【0252】

6-エチル-5-[3-(2,3-ジヒロドキシプロポキシ)プロピル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール(化合物148)

(工程1) 実施例145の工程1で得られた3-(3-アリルオキシプロピル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(65.2 mg, 0.163 mmol)をアセトニトリル(4 mL)および水(1 mL)に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド(58.4 mg, 0.499 mmol)および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液(0.100 mL, 0.00799 mmol)を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、3-[3-(2,3-ジヒロドキシプロポキシ)プロピル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(59.0 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.78 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-[3-(2,3-ジヒロドキシプロポキシ)プロピル]-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン(58.0 mg, 0.133 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.2 mL)を用いて、化合物148(42.3 mg, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.20-3.76 (m, 7H), 6.32 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 345 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例149】

##### 【0253】

6-エチル-5-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-4-(3-メチルフェニル)ベンゼン-1,3-ジオール(化合物149)

実施例118と同様にして、実施例139で得られた化合物139(410 mg, 1.2 mmol)から、クロロ炭酸メチル(0.2 mL, 2.6 mmol)、トリエチルアミン(0.4 mL, 2.9 mmol)およびテトラヒドロフラン(5.0 mL)を用いて、1-{4,6-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-3-(3-メチルフェニル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル}エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム(210 mg, 5.5 mmol)、水(3.0 mL)およびテトラヒドロフラン(5.0 mL)を用いて、1,5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-4-エチル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-(3-メチルフェニル)ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を7mmol/Lアミンモニアメタノール溶液(5.0 mL)で処理し、化合物149(180 mg, 45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.77-2.62 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 6H), 4.53 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 6.34

(s, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 345 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 150】

##### 【0254】

2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (化合物 150)

(工程 1) 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル (300 mg, 1.0 mmol) をクロロホルム (9.0 mL) に溶解し、-30℃で攪拌しながら、ヨウ素 (260 mg, 1.0 mmol) および [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン (440 mg, 1.0 mmol) を順次加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、さらに2時間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-ヨードフェニル酢酸メチル (230 mg, 53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.94 (s, 1H); APCI-MS (m/z): 425 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 2) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-ヨードフェニル酢酸メチル (210 mg, 0.49 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (110 mg, 0.72 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (39 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム (480 mg, 1.5 mmol)、ジメトキシエタン (4.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (170 mg, 85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 3) 実施例 141 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸メチル (170 mg, 0.42 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)フェニル酢酸を得た。得られた化合物から、N-(メトキシエチル)メチルアミン (0.1 mL, 0.93 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (170 mg, 0.89 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (130 mg, 0.85 mmol) を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (93 mg, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.11 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.77 (s, 1.5H), 2.90 (s, 1.5H), 3.57-3.17 (m, 15H), 3.75 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 4.96 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.86-6.78 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 462 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 4) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られる 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (93 mg, 0.19 mmol) から、4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) およびメタノール (1.5 mL) を用いて、化合物 150 (55 mg, 77%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.82 (s, 1.5H), 2.95

(s, 1.5H), 3.23-3.51 (m, 9H), 3.78 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.30 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 374 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 151】

【0255】

6-イソプロピル-5-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 151)

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 92 の工程 5 で得られた 1-[2,4-ビス(メトキシメトキシ)-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル]エタノン (0.10 g, 0.27 mmol) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解し、溶液を 4℃ まで冷却した後、0.5 mol/L Tebbe 試薬 ( $\mu$ -クロロ- $\mu$ -メチレン [ビス(シクロペンタジエニル)チタニウム]ジメチルアルミニウム) のトルエン溶液 (0.65 mL, 0.33 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら 0.5 時間攪拌した。反応混合物にさらに 0.5 mol/L Tebbe 試薬のトルエン溶液 (0.15 mL, 0.075 mmol) を加えて、室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (50 mL) を加えて希釈し、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL) を加えて分液した。有機層を 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL) で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4) にて精製し、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(2-メトキシエチル)-4-イソプロピル-2-フェニルベンゼン (87 mg, 87%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.55-2.95 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.86 (br. s, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.31 (br. s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H); FAB-MS (m/z): 373 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 2) 上記で得られた 1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(2-メトキシエチル)-4-イソプロピル-2-フェニルベンゼン (82 mg, 0.22 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50% wet., 70 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧した。得られた残渣をメタノール (2.0 mL) に溶解し、4 mol/L 塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、さらに結晶化 (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9) することにより、化合物 151 (39 mg, 62%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 2.69 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 287 (M+H)<sup>+</sup>.

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O) として

実測値 (%) C: 74.99, H: 7.82, N: 0

計算値 (%) C: 75.02, H: 7.76, N: 0

【実施例 152】

【0256】

3-(2-メトキシエトキシ)エチル-2-フェニル-5-(スルファモイルオキシ)フェノール (化合物 152)

実施例 136 の工程 1 で得られた 4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)]フェニルベンゼン (0.080 g, 0.28 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、塩化スルファモイル (64 g, 0.56 mmol) を加えて、室温で 1 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、化合物 152 (3.6 mg, 3.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 6H), 4.88 (br s, 1H), 5.34 (br s, 2H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d,

$J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.27-7.26 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H); APC1-MS ( $m/z$ ): 366 (M-H)

### 【実施例 153】

#### 【0257】

4- (3- {5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} フェニル) ブタン-2-オン (化合物 153)

(工程 1) 実施例 62 の工程 1 と同様にして、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルフェニル酢酸メチル (1.5 g, 5.0 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (230 mg, 6.1 mmol) およびジエチルエーテル (30 mL) を用いて、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルフェニル] エタノール (1.3 g, 96%) を得た。

(工程 2) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルフェニル] エタノール (1.0 g, 3.7 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (310 mg, 7.8 mmol)、2-ブロモメトキシエチル (1.1 mL, 12 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (70 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (510 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 2.63 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.92 (t,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.39 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.66-3.54 (m, 6H), 5.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.56 (d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.67 (d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H); APC I-MS ( $m/z$ ): 329 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程 3) 実施例 13 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (510 mg, 1.6 mmol) から、クロロホルム (15 mL)、ヨウ素 (400 mg, 1.6 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (680 mg, 1.6 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-ヨード-1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (440 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 2.75 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 3.25 (t,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H), 3.40 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.69 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.81 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 455 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程 4) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-ヨード-1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (440 mg, 0.98 mmol) から、3-ホルミルフェニルボロン酸 (220 mg, 1.5 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (40 mg, 0.05 mmol)、炭酸セシウム (1.0 g, 3.1 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-ホルミルフェニル) -1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (320 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 2.67-2.79 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 6H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.74 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 10.0 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 433 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程 5) 実施例 2 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-ホルミルフェニル) -1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (320 mg, 0.73 mmol) から、(アセチルメチレン) トリフェニルホスホラン (350 mg, 1.1 mmol)、トルエン (10 mL) を用いて 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- [3- (3-オキソブター-1-エニル) フェニル] -1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (320 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 2.38 (s, 3H), 2.66-2.78 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (s, 1H), 7.56-7.24 (m, 5H); A

PCI-MS (m/z): 473 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 6) 実施例 67 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-[3-(3-オキシブチル-1-エニル) フェニル] - 1-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (320 mg, 0.68 mmol) から、10%パラジウム炭素 (100 mg) および酢酸エチル (10 mL) を用いて、水素加圧下 (0.3MPa)、室温で30分間処理し、4-(3-4, 6-ビス (メトキシメトキシ) - 3-エチル-2-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル] フェニル) ブタン-2-オン (260 mg, 81%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.69-2.80 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.32-3.41 (m, 6H), 3.51 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

(工程 7) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 4-(3-4, 6-ビス (メトキシメトキシ) - 3-エチル-2-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル] フェニル) ブタン-2-オン (260 mg, 0.54 mmol) から、メタノール (5.0 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキササン溶液 (5.0 mL) を用いて、化合物 153 (190 mg, 90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.72-2.82 (m, 4H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 385 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 154】

##### 【0258】

6-エチル-4-[3-(3-ヒドロキシブチル) フェニル] 5-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] -ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 154)

(工程 1) 実施例 153 の工程 6 において、副生成物として 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-[3-(3-ヒドロキシブチル) フェニル] - 1-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (50 mg, 15%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77-2.67 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-[3-(3-ヒドロキシブチル) フェニル] - 1-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキササン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 154 (35 mg, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 387 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 155】

##### 【0259】

2-[2-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エトキシ] アセトアミド (化合物 155)

(工程 1) 実施例 144 の工程 1 で得られる 3-(2-アリルオキシエチル) - 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 4-エチル-2-フェニルベンゼン (405 mg, 1.05 mmol)

を1, 4-ジオキサン (5 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.100 mL, 0.00799 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (719 mg, 3.36 mmol) を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルー6-フェニルフェニル] エトキシ} エタナール (522 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.66-2.88 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.68-3.75 (2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H), 9.52 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルー6-フェニルフェニル] エトキシ} エタナール (326 mg, 0.840 mmol) をtert-ブチルアルコール (5 mL) と水 (4 mL) の混合溶媒に溶解し、2-メチルー2-ブテン (2.00 mL, 18.9 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (400 mg, 4.42 mmol) およびリン酸二水素ナトリウム (400 mg, 3.33 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水および1mol/L塩酸を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルー6-フェニルフェニル] エトキシ} 酢酸 (494 mg, 100%) を得た。

(工程3) 上記で得られた2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルー6-フェニルフェニル] エトキシ} 酢酸 (125 mg, 0.309 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、7.0 mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (0.900 mL, 6.30 mmol) および1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルー6-フェニルフェニル] エトキシ} アセトアミド (52.1 mg, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルー6-フェニルフェニル] エトキシ} アセトアミドド (50.0 mg, 0.124 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物155 (12.7 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.70-3.00 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 316 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例156】

##### 【0260】

2- [2- (2-エチルー3, 5-ジヒドロキシー6-フェニルフェニル) エトキシ] -N-メチルアセトアミド (化合物156)

(工程1) 実施例155の工程3と同様にして、実施例155の工程2で得られた2- {



2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ酢酸 (125 mg, 0.309 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、40% メチルアミンのメタノール溶液 (0.100 mL, 1.00 mmol) および 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} - N-メチルアセトアミド (64.0 mg, 50%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.65-2.83 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.26 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} - N-メチルアセトアミド (60.0 mg, 0.144 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 156 (49.4 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 7H), 3.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.34-7.52 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 330 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 157】

##### 【0261】

2- [2- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エトキシ] - N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 157)

(工程 1) 実施例 155 の工程 3 と同様にして、実施例 155 の工程 2 で得られた 2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} 酢酸 (125 mg, 0.309 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、50% ジメチルアミンの水溶液 (0.100 mL, 1.00 mmol) および 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} - N, N-ジメチルアセトアミド (58.4 mg, 44%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.43 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} - N, N-ジメチルアセトアミド (55.0 mg, 0.127 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 157 (32.6 mg, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72-7.80 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.53 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 344 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 158】

##### 【0262】

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) プロポキシ] アセトアミド (化合物 158)

(工程 1) 実施例 155 の工程 1 と同様にして、実施例 145 の工程 1 で得られる 3- (3-アリルオキシプロピル) - 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 4-エチル-2-フェニルベンゼン (352 mg, 0.878 mmol) から、2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.100 mL, 0.00799 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (732 mg, 3.42 mmol)

mol) を用いて、2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタナール (434 mg, 100%) を得た。

(工程2) 実施例155の工程2と同様にして、上記で得られた2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタナール (272 mg, 0.677 mmol) から、2-メチル-2-ブテン (2.00 mL, 18.9 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (400 mg, 4.42 mmol) およびりん酸二水素ナトリウム (400 mg, 3.33 mmol) を用いて、2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} 酢酸 (463 mg, 100%) を得た。

(工程3) 実施例155の工程3と同様にして、上記で得られた2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} 酢酸 (115 mg, 0.274 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、7.0mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (0.900 mL, 6.30 mmol) および1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} アセトアミド (16.9 mg, 15%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.66 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.68 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} アセトアミド (15.0 mg, 0.0359 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物158 (6.0 mg, 51%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.30-2.70 (m, 4H), 3.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 328 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例159】

##### 【0263】

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-フェニルフェニル) プロポキシ] -N-メチルアセトアミド (化合物159)

(工程1) 実施例155の工程3と同様にして、実施例158の工程2で得られた2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} 酢酸 (115 mg, 0.274 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、40% メチルアミンのメタノール溶液 (0.100 mL, 1.00 mmol) および1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} -N-メチルアセトアミド (60.1 mg, 51%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.68 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.27 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.15 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} -N-メチルアセトアミド (58.0 mg, 0.134 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物159 (20.7 mg, 45%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.29 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 344 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【実施例 160】

## 【0264】

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) プロポキシ] -N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 160)

(工程 1) 実施例 155 の工程 3 と同様にして、実施例 158 の工程 2 で得られた 2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} 酢酸 (115 mg, 0.274 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (108 mg, 0.800 mmol)、50% ジメチルアミン 水溶液 (0.100 mL, 1.00 mmol) および 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (207 mg, 1.08 mmol) を用いて、2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド (60.2 mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.26 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド (58.0 mg, 0.130 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 160 (28.6 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.50-1.68 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.27 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H), APCI-MS ( $m/z$ ): 358 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【実施例 161】

## 【0265】

6-エチル-5- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 161)

(工程 1) 実施例 155 の工程 1 で得られた 2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} エタノール (104 mg, 0.269 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (32.5 mg, 0.859 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて精製し、2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} エタノール (55.4 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.76 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.65-2.82 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エトキシ} エタノール (54.0 mg, 0.138 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 161 (46.8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.66-2.80 (m, 2H), 3.56 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 303 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【実施例 162】

## 【0266】

6-エチル-5- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) プロピル] -4-フェニルベンゼン

—1, 3-ジオール (化合物 162)

(工程 1) 実施例 158 の工程 1 で得られた 2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタノール (99.4 mg, 0.247 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (40.0 mg, 1.06 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタノール (44.8 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.76 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} エタノール (43.0 mg, 0.106 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 162 (32.1 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.26 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H), 3.58 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 317 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 163】

##### 【0267】

5- {3- [ビス (ヒドロキシメチル) メトキシ] プロピル} -6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 163)

(工程 1) 実施例 123 の工程 2 で得られる 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパノール (3.18 g, 8.82 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解した。この溶液にトリフェニルホスフィン (3.54 g, 13.5 mmol)、イミダゾール (1.96 g, 28.8 mmol) に溶解し、ヨウ素 (3.81 g, 15.0 mmol) を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- (3-ヨードプロピル) -2-フェニル-4-エチルベンゼン (3.65 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.93 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H).

(工程 2) cis-1, 3-o-ベンジリデングリセロール (1.15 g, 6.40 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (252 mg, 6.30 mmol) を加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- (3-ヨードプロピル) -2-フェニル-4-エチルベンゼン (1.33 g, 2.82 mmol) を加えて、40°C で 8 時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニル-3- [3- (2-フェニル-1, 3-ジオキサン-5-イルオキシ) プロピル] -4-エチルベンゼン (723 mg, 49%) および 3-アリル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-フェニル-4-

ービニルベンゼン (484 mg, 50%) を得た。

1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニル-3- [3- (2-フェニル-1, 3-ジオキサン-5-イルオキシ) プロピル] - 4-エチルベンゼン

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.70 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.33 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.85-4.20 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.18-7.52 (m, 10H).

3-アリル-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニル-4-エチルベンゼン

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.15 (ddd,  $J = 1.8, 1.8, 5.6$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.70 (dq,  $J = 17.1, 1.8$  Hz, 1H), 4.90 (dq,  $J = 10.2, 1.8$  Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.73 (ddt,  $J = 10.2, 17.1, 5.6$  Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H).

(工程3) 上記で得られた1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニル-3- [3- (2-フェニル-1, 3-ジオキサン-5-イルオキシ) プロピル] - 4-エチルベンゼン (705 mg, 1.35 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (35.5 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニル-2-エチルフェニル] プロピル} プロパン-1, 3-ジオール (620 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.67 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 6-フェニル-2-エチルフェニル] プロピル} プロパン-1, 3-ジオール (620 mg, 1.43 mmol) から、エタノール (25 mL) および濃塩酸 (0.5 mL) を用いて、化合物163 (384 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.10-3.65 (m, 7H), 6.32 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 347 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例164】

##### 【0268】

6-エチル-5- {3- [3- (2-オキソピロリドン-1-イル) プロポキシ] プロピル} - 4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物164)

(工程1) 1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-ピロリドン (136 mg, 0.949 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (64.7 mg, 1.62 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に実施例163の工程1で得られた1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 3- (3-ヨードプロピル) - 2-フェニル-4-エチルベンゼン (107 mg, 0.227 mmol) を加えて、室温で48時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-フェニル-3- {3- [3- (2-オキソピロリドン-1-イル) プロポキシ] プロピル} - 4-エチルベンゼン (38.6 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.00 (tt,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 2H), 2.36 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス (メトキシメ

トキシ) - 2-フェニル-3- {3- [3- (2-オキソピロリドン-1-イル) プロポキシ] プロピル} - 4-エチルベンゼン (37.6 mg, 0.0774 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物 164 (25.2 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.75 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.32-2.46 (m, 4H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.10-3.50 (m, 8H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 398 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 165】

##### 【0269】

1- {2, 4-ジヒドロキシ-5- (ヒドロキシフェニル) -6- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (化合物 165)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 137 の工程 4 で得られた 1- {4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-ブロモ-2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノン (630 mg, 1.5 mmol) から、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (500 mg, 2.3 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (200 mg, 0.25 mmol)、炭酸セシウム (1.5 g, 4.6 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (15 mL) および水 (2.0 mL) から、1- {4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3- (3-ヒドロキシフェニル) -2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (7.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (7.0 mL) を用いて、化合物 165 (420 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.37-3.52 (m, 6H), 5.20 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.78 (dt,  $J = 7.4$ , 1.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.93 (ddd,  $J = 7.4$ , 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 11.9 (s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 347 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 166】

##### 【0270】

6-エチル-5- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -4- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 166)

実施例 118 と同様にして、実施例 165 で得られた化合物 165 (320 mg, 0.92 mmol) から、クロロ炭酸メチル (0.2 mL, 2.6 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.9 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を用いて、1- {4, 6-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -3- (3-ヒドロキシフェニル) -2- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] フェニル} エタノンを得て、得られた化合物から、水素化ホウ素ナトリウム (210 mg, 5.5 mmol)、水 (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (5.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシカルボニルオキシ) -4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) -3- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ベンゼンを得た。さらに、得られた化合物を 7 mmol/L アンモニアのメタノール溶液 (5.0 mL) で処理し、化合物 166 (72 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.73-2.55 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 5.11 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 332 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 167】

##### 【0271】

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) プロポキシ] -*N*- (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド (化合物 167)

(工程 1) 実施例 155 の工程 3 と同様にして、実施例 158 の工程 2 で得られた 2- {3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロポキシ} 酢酸 (92.1 mg, 0.220 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物

(150 mg, 1.11 mmol)、2-アミノエタノール (0.0500 mL, 0.828 mmol) および 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (210 mg, 1.10 mmol) を用いて、2-{3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (65.0 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.52-1.68 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.29 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.43 (dt,  $J = 4.6, 5.5$  Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.70-3.763 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-{3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (64.0 mg, 0.139 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物167 (26.7 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.00-3.50 (m, 4H), 3.65 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.24-7.50 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 374 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例168】

##### 【0272】

2-[3-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロポキシ]-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド (化合物168)

(工程1) 実施例155の工程3と同様にして、実施例158の工程2で得られる2-{3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロポキシ}酢酸 (92.1 mg, 0.220 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (150 mg, 1.11 mmol)、2-メトキシエチルアミン (0.0500 mL, 0.575 mmol) および 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (210 mg, 1.10 mmol) を用いて、2-{3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド (75.0 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-{3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロポキシ}-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド (74.0 mg, 0.156 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で1.1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物168 (46.3 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 3.28 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.38-3.48 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 388 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例169】

##### 【0273】

6-エチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(3, 5, 6-トリヒドロキシヘキシル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物169: 化合物170のジアステレオマー)

(工程1) 実施例123の工程2で得られる3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパノール (394 mg, 1.09 mmol) をジクロロメ

タン (25 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (806 mg, 2.14 mmol) を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1~4/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパナール (270 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 9.50 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパナール (267 mg, 0.745 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、1.0mol/L臭化アリルマグネシウムのエーテル溶液 (2.00 mL, 2.00 mmol) を加えて、同温度で4時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ヘキサ-5-エン-3-オール (177 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.38-2.65 (m, 2H), 2.69 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.95-5.10 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.44-5.72 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程3) 上記で得られた1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ヘキサ-5-エン-3-オール (175 mg, 0.437 mmol) をアセトニトリル (6 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (100 mg, 0.855 mmol) および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0004 mmol) を加えて、同温度で6時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、お互いにジアステレオマーの関係にある1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ヘキサ-3, 5, 6-トリオール (トリオールA: 63.7 mg, 34% およびトリオールB: 27.2 mg, 14%) を得た。

トリオールA

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.30-3.85 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

トリオールB

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.35-1.58 (m, 4H), 1.95 (br s, 2H), 2.36-2.76 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.55 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られたトリオールA (50.6 mg, 0.16 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物169 (33.9 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.38-1.60 (m, 2H), 2.28-2.60 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 347 ( $M+H$ ) $^+$ .



## 【実施例 170】

## 【0274】

6-エチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(3, 5, 6-トリヒドロキシヘキシル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 170: 化合物 169 のジアステレオマー)

実施例 25 の工程 2 と同様にして、実施例 169 の工程 3 で得られたトリオール B (27.0 mg, 0.0621 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 170 (16.9 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.10-1.34 (m, 4H), 2.27-2.60 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.30-3.70 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 347 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【実施例 171】

## 【0275】

6-エチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 171)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 153 の工程 1 で得られる 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル]エタノール (500 mg, 1.9 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (150 mg, 3.8 mmol)、ヨウ化メチル (0.2 mL, 3.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-1-(2-メトキシエチル)ベンゼン (490 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.55 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.56 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 13 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-1-(2-メトキシエチル)ベンゼン (490 mg, 1.7 mmol) から、クロロホルム (15 mL)、ヨウ素 (430 mg, 1.7 mmol) および [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (730 mg, 1.7 mmol) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-ヨード-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン (350 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.75 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.81 (s, 1H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-ヨード-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン (120 mg, 0.29 mmol) から、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (100 mg, 0.45 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (280 g, 0.87 mmol)、1, 5-ビス(メトキシカルボニルオキシ)-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 171 (70 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.60-2.77 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 288 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【実施例 172】

## 【0276】

6-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 172)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エ

チルフェニル酢酸メチル (9.8 g, 33 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (6.5 g, 37 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (130 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-ブromo-2-エチルフェニル酢酸メチル (12 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.94 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 376, 378 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程 2) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -6-ブromo-2-エチルフェニル酢酸メチル体 (4.1 g, 11 mmol) から、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (3.0 g, 14 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (860 mg, 1.1 mmol)、炭酸セシウム (11 g, 44 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (80 mL) および水 (20 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-ヒドロキシフェニル) フェニル酢酸メチル (3.9 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.68 (dd,  $J = 2.7, 1.5$  Hz, 1H), 6.73 (ddd,  $J = 7.78, 1.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.78 (ddd,  $J = 7.7, 2.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 391 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程 3) 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-ヒドロキシフェニル) フェニル酢酸メチル (3.9 g, 10 mmol) から、クロロメチルメチルエーテル (3.0 mL, 40 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (7.0 mL, 41 mmol) およびジクロロメタン (80 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-メトキシメトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (3.3 g, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.98 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 435 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程 4) 実施例 6 2 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-メトキシメトキシフェニル) フェニル酢酸メチル (3.3 g, 7.6 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (0.5 g, 13 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL) を用いて、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-メトキシメトキシフェニル) フェニル] エタノール (3.1 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.82-6.90 (m, 3H), 7.29 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.00 (m, 1H).

(工程 5) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (3-メトキシメトキシフェニル) フェニル] エタノール (130 mg, 0.32 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 172 (70 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 ( $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.61-2.75 (m, 4H), 3.49 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.27 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 273 ( $M-H$ ) $^-$ .

#### 【実施例 173】

##### 【0277】

6-エチル-5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] -4- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 173)

(工程 1) 実施例 6 4 の工程 1 と同様にして、実施例 15 3 の工程 1 で得られる 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチルフェニル] エタノール (4.5 g, 6.8 mmol)

から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (2.7 g, 68 mmol)、アリルブロマイド (5.8 mL, 67 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (90 mL) を用いて、1-(2-アリルオキシエチル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルベンゼン (4.2 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.90 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.00 (dt,  $J = 5.9, 1.1$  Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (dq,  $J = 10.8, 1.1$  Hz, 1H), 5.27 (dq,  $J = 17.2, 1.1$  Hz, 1H), 5.93 (ddt,  $J = 17.2, 10.8, 5.9$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-アリルオキシエチル)-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルベンゼン (4.2 g, 14 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (2.6 g, 15 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-エチルベンゼン (5.0 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.02 (dt,  $J = 5.8, 1.5$  Hz, 2H), 5.17-5.19 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.26 (dq,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.93 (ddt,  $J = 17.2, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H).

(工程 3) 上記で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-エチルベンゼン (5.0 g, 13 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、室温で攪拌しながら、N-メチルモルホリン N-オキシド (1.9 g, 16 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウムの tert-ブタノール溶液 (1 mL) を加えて、終夜攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてさらに 2 時間攪拌し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル]エトキシ}プロパン-1, 2-ジオールを得た。得られた化合物を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン (6.4 mL, 52 mmol) および p-トルエンスルホン酸・2 水和物 (0.12 g, 0.63 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1) にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチルベンゼン (5.6 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.65-3.46 (m, 4H), 3.73 (dd,  $J = 8.2, 6.4$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 8.2, 6.4$  Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.87 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 480, 482 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

(工程 4) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチルベンゼン (2.0 g, 4.4 mmol) から、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (1.0 g, 4.6 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (0.2 g, 0.25 mmol)、炭酸セシウム (4.2 g, 13 mmol) および 2-ジメトキシメタン (30 mL)、水 (5.0 mL) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン (1.8 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.35-3.18 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.98 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.80-6.72 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.23 (m, 1H).

(工程 5) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 3 - { 2 - [ ( 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ ] エチル } - 4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (0.95 g, 2.0 mmol) から、メタノール (7.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (7.0 mL) を用いて、化合物 173 (0.50 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.67-2.53 (m, 4H), 3.44-3.12 (m, 6H), 3.56 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 349 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 174】

##### 【0278】

6-エチル-5- [ 2 - ( 2-ヒドロキシエトキシ ) エチル ] - 4 - ( 3-ヒドロキシフェニル ) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 174)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 153 の工程 1 で得られる 2- [ 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチルフェニル ] エタノール (2.5 g, 9.2 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (1.0 g, 25 mmol)、2- ( 2-ブromoエトキシ ) テトラヒドロ-2H-ピラン (2.9 mL, 19 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-1- [ 2- ( 2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル ) エチル ] ベンゼン (2.1 g, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.49-1.83 (m, 6H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 4.64 (dd,  $J = 7.0, 3.1$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); ESI-MS 416 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

(工程 2) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-エチル-1- [ 2- ( 2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル ) エチル ] ベンゼン (2.1 g, 5.3 mmol) から、N-ブromoコハク酸イミド (1.0 g, 5.6 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-4-エチル-3- [ 2- ( 2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル ) エチル ] ベンゼン (2.1 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.49-1.86 (m, 6H), 2.72 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 6H), 3.90 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (s, 1H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブromo-4-エチル-3- [ 2- ( 2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル ) エチル ] ベンゼン (1.3 g, 2.6 mmol) から、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (700 mg, 3.2 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (100 mg, 0.13 mmol)、炭酸セシウム (2.0 g, 6.2 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (15 mL) および水 (3.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 4-エチル-2-フェニル-3- [ 2- ( 2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル ) エチル ] ベンゼンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (10 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を用いて、化合物 174 (420 mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.49-2.56 (m, 4H), 3.16-3.38 (m, 6H), 4.48 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.52-6.47 (m, 2H), 6.6

4 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz), 8.56 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 319 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 175】

【0279】

6-エチル-5-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 175)

(工程 1) 実施例 144 の工程 1 で得られる 3-(2-アリルオキシエチル)-1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-フェニルベンゼン (200 mg, 0.518 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を 0℃ まで冷却した後、1.0 mol/L ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (6.00 mL, 6.00 mmol) を加えて、同温度で 10 時間攪拌した。反応混合物に 4.0 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (5.00 mL, 20.0 mmol) および 35% 過酸化水素水 (5.0 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (146 mg, 70%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.68 (tt, J = 5.6, 5.6 Hz, 2H), 2.10 (br s, 1H), 1.64-2.78 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (91.5 mg, 0.226 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1 mL) を用いて、化合物 175 (42.7 mg, 60%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.67 (tt, J = 5.9, 5.9 Hz, 2H), 2.36-2.76 (m, 4H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 339 (M+Na)<sup>+</sup>.

【実施例 176】

【0280】

6-エチル-5-[2-(3-メトキシプロポキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 176)

(工程 1) 実施例 64 の工程 1 と同様にして、実施例 175 の工程 1 で得られた 1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (53.5 mg, 0.132 mmol) から、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (59.8 mg, 1.50 mmol) およびヨウ化メチル (0.0810 mL, 1.30 mmol) を用いて、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-[2-(3-メトキシプロポキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (28.4 mg, 51%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.68 (tt, J = 5.9, 6.4 Hz, 2H), 2.64-2.80 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.018-3.38 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程 2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-3-[2-(3-メトキシプロポキシ)エチル]-2-フェニルベンゼン (28.4 mg, 0.0679 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1 mL) を加えて、60℃ で 1.1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて 2 回精製し、化合物 176 (19.5 mg, 87%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 (tt, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 2.60-2.76 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 6H), 4.51 (br s, 1H), 4.

94 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.36-7.52 (m, 3H); FAB-MS (m/z): 353 (M+Na)<sup>+</sup>.

# 【実施例 177】

## 【0281】

6-エチル-4-フェニル-5-(2, 4, 5-トリヒドロキシペンチル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 177: 化合物 178 のジアステレオマー)

(工程 1) 実施例 83 の工程 1 で得られた 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタノール (187 mg, 0.540 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ニクロム酸ピリジニウム (549 mg, 1.46 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタノール (139 mg, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.55 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 9.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エタノール (135 mg, 0.393 mmol) をエーテル (10 mL) に溶解し、溶液を 0℃ まで冷却した後、1.0 mol/L 臭化アリルマグネシウムのエーテル溶液 (1.00 mL, 1.00 mmol) を加えて、同温度で 3 時間攪拌した。反応混合物にメタノールおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ペンター 4-エン-2-オール (134 mg, 88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.39 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.90-5.00 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.40-5.58 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H).

(工程 3) 上記で得られた 1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ペンター 4-エン-2-オール (133 mg, 0.344 mmol) をアセトニトリル (6 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (101 mg, 0.861 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウムの tert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0004 mmol) を加えて、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル/メタノール=50/50/1) にて精製し、お互いにジアステレオマーの関係にある 1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ペンタン-2, 4, 5-トリオール (トリオール A: 101 mg, 70% およびトリオール B: 111 mg, 77%) を得た。

### トリオール A

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.64-3.80 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

### トリオール B

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.52 (m, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.95 (br s, 1H), 2.65-2.90 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H)

), 3.53 (s, 3H), 3.68-3.86 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

(工程4) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られたトリオールA (98.0 mg, 0.233 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1mL) を用いて、化合物 177 (67.6 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.00-3.46 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 333 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例178】

##### 【0282】

6-エチル-5-(2, 4, 5-トリヒドロキシペンチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物178: 化合物177のジアステレオマー)

実施例25の工程2と同様にして、実施例177の工程3で得られたトリオールB (109 mg, 0.260 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1mL) を用いて、化合物 178 (60.3 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.15-1.42 (m, 2H), 2.60-2.82 (m, 4H), 3.20-4.00 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 355 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### 【実施例179】

##### 【0283】

6-エチル-5-{2-[2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロポキシ]エチル}-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物179)

(工程1) 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (1.70 g, 8.09 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (6.43 g, 46.5 mmol) および臭化ベンジル (4.00 mL, 33.6 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.08 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 10H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.06 g, 5.28 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、N-ブロモコハク酸イミド (1.12 g, 6.29 mmol) を加えて、同温度で0.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、6-ブロモ-3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.39 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.70 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 10H).

(工程3) 上記で得られた6-ブロモ-3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.38 g, 5.07 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、フェニル硼酸 (888 mg, 7.28 mmol)、炭酸セシウム (4.92 g, 15.1 mmol) およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (232 mg, 0.296 mmol) を加えて、加熱還流下で10時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、濾過した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (1.98 g, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.45 (m, 13H).

(工程4) 上記で得られた3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (1.96 g, 4.20 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、水素化アルミニウムリチウム (214 mg, 5.63 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1~4/1~2/1) にて精製し2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エタノール (1.74 g, 95%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.70-2.90 (m, 4H), 3.54-3.68 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.35-7.55 (m, 9H).

(工程5) 上記で得られた2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エタノール (100 mg, 0.228 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、アリルグリシジルエーテル (0.0271 mL, 0.228 mmol) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.0100 mL, 0.0794 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=20/1) にて精製し、3-アリルオキシ-1- [2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エトキシ] プロパン-2-オール (44.6 mg, 35%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.15-3.45 (m, 6H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.97 (ddd, J = 1.3, 1.3, 5.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.12-5.32 (m, 2H), 5.88 (ddt, J = 10.4, 17.3, 5.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 4H), 7.27-7.45 (m, 9H).

(工程6) 上記で得られた3-アリルオキシ-1- [2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エトキシ] プロパン-2-オール (35.2 mg, 0.0637 mmol) を1, 4-ジオキサン (4 mL) および水 (1 mL) に溶解し、2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.004 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (124 mg, 0.581 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (4 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (52.4 mg, 1.39 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、1- [2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エトキシ] -3- (2-ヒドロキシエトキシ) プロパン-2-オール (20.1 mg, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.68-2.86 (m, 4H), 3.10-3.85 (m, 11H), 4.87 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.45 (m, 13H).

(工程7) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた1- [2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エトキシ] -3- (2-ヒドロキシ



エトキシ) プロパン-2-オール (20.1 mg, 0.0361 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1mL) を用いて、化合物 179 (13.8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.56-2.72 (m, 4H), 3.13-3.75 (m, 11H), 6.29 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 377 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 180】

##### 【0284】

6-エチル-5-(2, 3, 4-トリヒドロキシブチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 180)

(工程 1) 実施例 177 の工程 1 で得られる 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] エタナール (195 mg, 0.566 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、0.99 mol/L 臭化ビニルマグネシウム のテトラヒドロフラン溶液 (2.50 mL, 2.48 mmol) を加えて、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ブター-3-エン-2-オール (114 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.36 (br d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 2.68-2.86, m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.92-4.04 (m, 1H), 4.86-5.00 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.63 (ddd,  $J = 5.7, 10.1, 17.4$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程 2) 上記で得られた 1-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ブター-3-エン-2-オール (111 mg, 0.298 mmol) をアセトニトリル (6 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に溶解した。この溶液に N-メチルモルホリン-N-オキシド (85.4 mg, 0.729 mmol) および 2.5% 四酸化オスミウム tert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0040 mmol) を加えて、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ブタン-1, 2, 3-トリオール (109 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.72-2.86 (m, 4H), 3.20-3.65 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H). 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ブタン-1, 2, 3-トリオール (109 mg, 0.269 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1mL) を加えて、60°C で 1.1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、化合物 180 (59.5 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.10-3.28 (m, 3H), 3.36-3.54 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.15-7.42 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 181】

##### 【0285】

6-エチル-5-(3, 4, 5-トリヒドロキシペンチル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 181)

(工程 1) 実施例 180 の工程 1 と同様にして、実施例 169 の工程 1 で得られる 3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパナール

(200 mg, 0.559 mmol) から、0.99mol/L臭化ビニルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (3.00 mL, 2.97 mmol) を用いて、5-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ペンタ-1-エン-3-オール (164 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (br s, 1H), 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.46-1.64 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.75-3.88 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.96 (dt,  $J = 10.4, 1.5$  Hz, 1H), 5.05 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.55 (ddd,  $J = 5.9, 10.4, 17.2$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27-7.43 (m, 3H).

(工程2) 実施例180の工程2と同様にして、上記で得られた5-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ペンタ-1-エン-3-オール (162 mg, 0.420 mmol) から、N-メチルモルホリン-N-オキシド (99.9 mg, 0.853 mmol) および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0040 mmol) を用いて、5-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ペンタ-1, 2, 3-トリオールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.40-2.76 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.20-3.60 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 3H).

(工程3) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られる5-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] ペンタ-1, 2, 3-トリオール (135 mg, 0.320 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.1mL) を加えて、60°Cで1.1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィ- (酢酸エチル) にて精製し、化合物181 (81.9 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.30-1.70 (m, 2H), 2.20-2.36 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 3H), 3.15-3.56 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 333 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例182】

##### 【0286】

6-エチル-5-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物182)

(工程1) 実施例163の工程2で得られた3-アリル-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニル-4-エチルベンゼン (149 mg, 0.435 mmol) をアセトニトリル (5 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (140 mg, 1.20 mmol) および2.5% 四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液 (0.0500 mL, 0.0040 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィ- (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル-2-エチルフェニル] プロパン-1, 2-ジオール (116 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.75 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.64-2.84 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.16-3.42 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.18-7.44 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル-2-エチルフェニル] プロパン-1, 2-ジオール (114 mg, 0.303 mmol) から、エタノール (4 mL) および濃塩酸 (0.1mL) を用いて、化合物182 (86.6 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.55-2.80 (m, 4H), 3.01 (dd,  $J = 7.8, 11.3$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 3.3, 11.3$  Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.12-7.42 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 287 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

【実施例 183】

【0287】

6-エチル-4-フェニル-5-[2-(3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-2H-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 183)

(工程 1) 実施例 179 の工程 4 で得られた 2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタノール (85.3 mg, 0.194 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、0-(2, 3, 4, 6-テトラ-0-ベンジル- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)トリクロロアセトイミダート (83.0 mg, 0.121 mmol) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.030 mL, 0.238 mmol) を加えて、40℃で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、1, 5-ジベンジルオキシ-4-エチル-2-フェニル-3-[2-(3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-2H-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]フェニルベンゼン (17.9 mg, 9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.65-2.90 (m, 4H), 3.65-4.04 (m, 8H), 4.30-5.05 (m, 13H), 6.45-6.60 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 35H).

(工程 2) 上記で得られる 1, 5-ジベンジルオキシ-4-エチル-2-フェニル-3-[2-(3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-2H-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]フェニルベンゼン (20.0 mg, 0.205 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (10.2 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で26時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 183 (3.2 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.20-3.85 (m, 8H), 4.80-5.00 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 421 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

【実施例 184】

【0288】

2-{3-[3, 5-ジヒドロキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル]-1-ヒドロキシプロピル}プロパン二酸ジエチル (化合物 184)

(工程 1) マロン酸ジエチル (0.100 mL, 0.659 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、溶液を-78℃まで冷却した後、2.0mol/Lリチウムジイソプロピルアミドのヘプタン溶液 (0.350 mL, 0.70 mmol) および実施例 169 の工程 1 で得られる 3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパナール (134 mg, 0.374 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2-{3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-1-ヒドロキシプロピル}プロパン二酸ジエチル (98.9 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.30-2.80 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-1-ヒドロキシプロピル}プロパン二酸ジエチル(23.5 mg, 0.0453 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.1 mL)を用いて、化合物184(9.1 mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.11 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 431 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例185】

##### 【0289】

6-エチル-5-[3,5-ジヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ペンチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール(化合物185)

(工程1) 実施例184の工程1で得られた2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-1-ヒドロキシプロピル}プロパン二酸ジエチル(57.3 mg, 0.110 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、水素化リチウムアルミニウム(20.3 mg, 0.535 mmol)を加えて、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で1時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をを分取薄層クロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、5-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ペンタン-1,3-ジオール(5.3 mg, 11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.35-1.74 (m, 5H), 2.35-2.75 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.46 (m, 5H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた5-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ペンタン-1,3-ジオール(5.0 mg, 0.012 mmol)から、エタノール(4 mL)および濃塩酸(0.1 mL)を用いて、化合物185(4.2 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.40-1.56 (m, 3H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 3H); FAB-MS ( $m/z$ ): 347 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例186】

##### 【0290】

3-[3-(2-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)]-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド(化合物186)

(工程1) 実施例13の工程1と同様にして、実施例87の工程3で得られる3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]プロパン酸メチル(29.0 g, 80.5 mmol)から、クロロホルム(200 mL)、ヨウ素(21.5 g, 84.7 mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(35.7 g, 83.0 mmol)を用いて、3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-フェニルフェニル]プロパン酸メチル(32.7 g, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35-2.45 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H).

(工程2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-フェニルフェニル]プロパン酸メチル(1.5 g, 3.0 mmol)をトルエン(50 mL)に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(210 mg, 0.3 mmol)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(1.4 mL, 4.2 mmol)を加えて、90℃で2時間攪拌した。反応液に飽和フッ化カリウム水溶液(50 mL)を加え12時間攪拌後セライトを通して濾過し、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナト

リウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/8で溶出）にて精製して、3-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（1-エトキシビニル）-6-フェニルフェニル]プロパン酸メチル（870 mg, 73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.89 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.14 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H).

(工程3) 上記で得られた3-[3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（1-エトキシビニル）-6-フェニルフェニル]プロパン酸メチル（880 mg, 2.0 mmol）をメタノール（40 mL）に溶解し、塩酸（6.0 mol/L, 10 mL）を加えて、室温で半日間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール（50 mL）に溶解し、1.0 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（5.0 mL）を加えて、60℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、3-[2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル]プロパン酸（550 mg, 92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.35-2.29 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H); APC1-MS ( $m/z$ ): 299 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup>.

(工程4) アルゴン雰囲気下、上記で得られた3-[2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル]プロパン酸（200 mg, 0.66 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解し、ジエタノールアミン（150 mg, 1.4 mmol）、1-[3-（ジメチルアミノ）プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩（130 mg, 0.70 mmol）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物（110 mg, 0.70 mmol）を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=9/1）にて精製し、化合物186（120 mg, 73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/9$ )  $\delta$  (ppm): 2.36 (dd,  $J = 8.6, 7.6$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.75 (dd,  $J = 8.6, 7.6$  Hz, 2H), 3.14 (dd,  $J = 5.1, 3.4$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.55 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.66 (dd,  $J = 5.1, 3.4$  Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H); APC1-MS ( $m/z$ ): 386 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例187】

##### 【0291】

3-[3-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)]-N, N-ビス（2-ヒドロキシエチル）プロパンアミド（化合物187）

実施例186で得られた化合物186（60 mg, 0.16 mmol）をトリフルオロ酢酸（6.3 mL, 0.82 mmol）に溶解し、室温で30分間攪拌した後、氷冷下でトリエチルシラン（0.039 mL, 0.26 mmol）を加えて、室温まで昇温しながら4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ入れ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノールで再結晶して、化合物187（17 mg, 30%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7.40-7.29 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.47 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.38 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ): 374 ( $\text{M+H}$ )<sup>+</sup>.

#### 【実施例188】

##### 【0292】

6-エチル-5-[2-(ピリジン-3-イルメトキシ)エチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール（化合物188）

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例83の工程1で得られた2-[3, 5-ビス（メト

キシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] エタノール (70 mg, 0.20 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (15 mg, 0.60 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に 2-ピリジルメチルブロミド (150 mg, 0.60 mmol) を加えて、室温で36時間攪拌した。反応液を水に加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 4-エチル-2-フェニル-3- [2- (ピリジン-3-イルメトキシ) エチル] ベンゼン (78 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.44 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.50 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H); APC1-MS ( $m/z$ ): 438 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 4-エチル-2-フェニル-3- [2- (ピリジン-3-イルメトキシ) エチル] ベンゼン (78 mg, 0.18 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、塩酸 (1 mL, 6mol/L) を加えて、室温で半日間攪拌した。反応液を 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で展開) にて精製し、化合物 188 (28 mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.71$  Hz, 2H), 3.43 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.26-7.13 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 8.50 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H); APC1-MS ( $m/z$ ): 350 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 189】

##### 【0293】

5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] - 6-エチル-4- (3-メトキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 189)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 173 の工程 3 で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-プロモ-3- {2- [ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 4-エチルベンゼン (180 mg, 0.39 mmol) から、3-メトキシフェニルボロン酸 (90 mg, 0.60 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.025 mmol)、炭酸セシウム (350 mg, 1.1 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 4-エチル-3- {2- [ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 2- (3-メトキシフェニル) ベンゼンを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (3.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 189 (76 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.54-2.66 (m, 4H), 3.11-3.39 (m, 6H), 3.53 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 6.66-6.79 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H); APC1-MS ( $m/z$ ): 361 ( $M-H$ ) $^-$ .

#### 【実施例 190】

##### 【0294】

5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] - 6-エチル-4- [3- (ピリジン-2-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 190)

実施例 173 の工程 4 で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 3- {2- [ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} - 4-エチル

—2— (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) および 2-ピコリルクロリド (20 mg, 0.12 mmol) を加えて、室温で 48 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣にメタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50~1/10) にて精製し、化合物 190 (15 mg, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.54-2.64 (m, 4H), 3.13-3.32 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.82 (td,  $J = 7.8, 2.1$  Hz, 1H), 8.47 (m, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 438 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 191】

##### 【0295】

5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] -6-エチル-4- [3- (ピリジン-3-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 191)

実施例 190 と同様にして、実施例 173 の工程 4 で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) から、3-ピコリルクロリド (20 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2- [3- (ピリジン-3-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 191 (20 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.55-2.66 (m, 4H), 3.14-3.47 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 7.9, 4.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.91 (dt,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J = 4.9, 1.2$  Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 439 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 192】

##### 【0296】

5- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] -6-エチル-4- [3- (ピリジン-4-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 192)

実施例 190 と同様にして、実施例 173 の工程 4 で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2- (3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) から、4-ピコリルクロリド (20 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3- {2- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2- [3- (ピリジン-4-イルメチルオキシ) フェニル] ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 192 (25 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 3.15-3.40 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.91 (dd,  $J = 7.9, 2.5$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H),

8.47 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H); APCI-MS ( $m/z$ ): 440 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【実施例 193】

【0297】

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-[3-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチルオキシ)フェニル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 193)

実施例 190と同様にして、実施例 173の工程4で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン (45 mg, 0.095 mmol) から、4-(クロロメチル)-2-メチル-1, 3-チアゾール (25 mg, 0.14 mmol)、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (20 mg, 0.5 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-2-[3-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチルオキシ)フェニル]ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 193 (30 mg, 69%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 4H), 3.15-3.49 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 6.95 (ddd,  $J = 7.9, 2.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 458 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

【実施例 194】

【0298】

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 194)

実施例 190と同様にして、実施例 173の工程4で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロピラン (0.03 mL, 0.20 mmol)、60% 水素化ナトリウム鉱油分散物 (20 mg, 0.5 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を用いて、5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-2-[3-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)フェニル]ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 194 (7 mg, 16%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 1.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.49-2.63 (m, 4H), 3.07-3.39 (m, 6H), 3.51 (m, 1H), 3.77 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.97 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.64-6.68 (m, 2H), 6.82 (ddd,  $J = 7.8, 2.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 391 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

【実施例 195】

【0299】

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-[3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 195)

実施例 173の工程4で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解し、N-ヒドロキシエチルモルホリン (0.01 mL, 0.21 mmol)、トリフェニルホスフィン (30 mg, 0.12 mmol) および40w/v% アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液を順次加えて、室温で112時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラ



ン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2-[3-(2-モルホリノエトキシ) フェニル] ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50~1/10) にて精製し、化合物 195 (16 mg, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.59-2.71 (m, 8H), 2.81 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.19 - 3.45 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 4.16 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 462 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 196】

##### 【0300】

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル]-6-エチル-4-{3-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エトキシ] フェニル} ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 196)

実施例 195 と同様にして、実施例 173 の工程 4 で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2-(3-ヒドロキシフェニル) ベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、N-ヒドロキシエチルピロリドン (0.02 mL, 0.18 mmol)、トリフェニルホスフィン (30 mg, 0.12 mmol)、40w/v% アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液およびトルエン (3.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -3-{2-[ (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル} -4-エチル-2-{3-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エトキシ] フェニル} ベンゼンを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 196 (33 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.37 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.61-2.71 (m, 4H), 3.19-3.44 (m, 6H), 3.56-3.67 (m, 5H), 4.14 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.87 (ddd,  $J = 7.9, 2.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 460 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 197】

##### 【0301】

4-(3-アミノフェニル)-5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル]-6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 197)

(工程 1) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 173 の工程 2 で得られる 3-(2-アリルオキシエチル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-プロモ-4-エチルベンゼン (1.1 g, 2.3 mmol) から、3-アミノフェニルボロン酸 (430 mg, 2.8 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (150 mg, 0.19 mmol)、炭酸セシウム (2.1 g, 6.5 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) および水 (1.0 mL) を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-エチルベンゼン (960 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.65-6.53 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.15 (m, 1H).

(工程 2) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-エチルベンゼン (60 mg, 0.13 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物 197 (32 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.58 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2

H), 2.67 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.17-3.42 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.47-6.54 (m, 2H), 6.65 (ddd,  $J = 7.5, 2.5, 1.0$  Hz, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 346 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例 198】

##### 【0302】

2- [3- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)]-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド (化合物 198)

(工程 1) 実施例 52 の工程 2 で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (650 mg, 1.7 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、10mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えて、60℃ で 5 時間攪拌した。反応液を 1.0mol/L 塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸 (540 mg, 87%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 361 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(工程 2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸 (86 mg, 0.27 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ジエタノールアミン (75 mg, 0.70 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (63 mg, 0.33 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (50 mg, 0.33 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル]-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド (56 mg, 51%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 448 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(工程 3) 上記で得られる 2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル]-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド (78 mg, 0.18 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解し、4mol/L 塩酸 (1 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1.0mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、化合物 198 (22 mg, 13%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.53 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.41-3.21 (m, 8H), 3.62 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 358 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例 199】

##### 【0303】

6-エチル-5- [5- (3-ヒドロキシプロピル) -2, 5-ジヒドロキシペンチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 199)

(工程 1) 実施例 52 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸メチル (19 mg, 0.050 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、臭化アリルマグネシウム (0.20 mL, 1.0mol/L) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を塩酸 (1.0mol/L) で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、4- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] ヘプター-1, 6-ジエン-4-オール (32 mg, 定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.01-1.97 (m, 4H), 2.84 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.98-4.89 (s, 6H), 5.24 (s, 2H), 5.60-5.40 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 5H); APCI-MS

(m/z): 427 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ヘプタン-1, 6-ジエン-4-オール (32 mg, 0.75 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、ボラン・テトラヒドロフラン錯体 (0.20 mL, 1.0 mol/L) を-78℃で加えて、ゆっくり室温まで昇温し、6時間攪拌した。反応混合物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1.2 mL) および過酸化水素水 (1.2 mL) を加えて同温度で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ヘプタン-1, 4, 7-トリオール (13 mg, 37%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 4H), 2.91 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 9H), 4.93 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 463 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程3) 上記で得られる4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ヘプタン-1, 4, 7-トリオール (50 mg, 0.11 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4 mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を入れ、室温で2時間攪拌した。反応液を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物199 (21 mg, 55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.10 (m, 8H), 2.92-2.81 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H); APCI-MS (m/z): 375 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例200】

##### 【0304】

5-[ (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) メチル ] -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (化合物200)

(工程1) 実施例198の工程1で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル酢酸 (70 mg, 0.2 mmol) をN, N-ジメチルアセトアミド (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (55 mg, 0.4 mmol) およびイソシアノ酢酸メチル (79 mL, 0.4 mmol) を加えて、室温で5分間攪拌した。反応混合物にジフェニルホスホリルアジド (0.040 mL, 0.22 mmol) を加えて、0℃で2時間攪拌した。反応混合物をさらに室温まで昇温しながら12時間攪拌した後、1.0 mol/L塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、5-[ (3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル) メチル ] -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (38 mg, 48%) を得た。

APCI-MS (m/z): 442 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程2) 上記で得られる5-[ (3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル) メチル ] -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (43 mg, 0.10 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0 mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、40℃で2時間攪拌した。反応液を1.0 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、化合物200 (11 mg, 31%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2

H), 3.83 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.67 (s, 1H); APC1-MS (m/z): 353 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 201】

【0305】

化合物 201

(工程 1) アルゴン雰囲気下、実施例 179 の工程 4 で得られた 2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エタノール (44 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、トリ-O-ベンジル-D-グルカル (0.62 mL, 0.15 mol/L) および臭化トリフェニルホスホニウム (10 mg, 0.03 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (9/1) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、配糖体 (42 mg, 49%) を得た。

FAB-MS (m/z): 854 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程 2) 上記で得られた配糖体 (42 mg, 0.049 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (42 mg) を加えて、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 201 (21 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270 MHz) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.49 (td, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 3H), 4.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H); APC1-MS (m/z): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 202】

【0306】

6-エチル-5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-4-[3-(N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 202)

実施例 197 の工程 1 で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチルベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびメシルクロリド (0.02 mL, 0.26 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50~1/10) にて精製し、化合物 202 (21 mg, 45%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60-2.76 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.15-3.49 (m, 6H), 3.59 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 424 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 203】

【0307】

5-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)エチル]-6-エチル-4-{3-[N-(4-トリルスルホニル)アミノ]フェニル}ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 203)

実施例 202 と同様にして、実施例 197 の工程 1 で得られた 3-(2-アリルオキシエチル)-2-(3-アミノフェニル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチルベンゼン (50 mg, 0.11 mmol) から、トシルクロリド (30 mg, 0.16 mmol)、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびジクロロメタン (2.0 mL) を用いて、3-(2-

アリルオキシエチル) - 2 - {3 - [N - (4 - トリルスルホニル) アミノ] フェニル} - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 4 - エチルベンゼンを得た。さらに得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 203 (18 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50-2.67 (m, 4H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.87-6.99 (m, 2H), 7.21 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 3.3$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ): 500 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 204】

##### 【0308】

4 - [3 - (N - アセチルアミノ) フェニル] - 5 - [2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) エチル] - 6 - エチルベンゼン - 1, 3 - ジオール (化合物 204)

実施例 202 と同様にして、実施例 197 の工程 1 で得られた 3 - (2 - アリルオキシエチル) - 2 - (3 - アミノフェニル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 4 - エチルベンゼン (70 mg, 0.15 mmol) から、塩化アセチル (0.02 mL, 0.28 mmol)、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびジクロロメタン (2.0 mL) を用いて、2 - [3 - (N - アセチルアミノ) フェニル] - 3 - (2 - アリルオキシエチル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 4 - エチルベンゼンを得た。さらに得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 204 (25 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 4H), 3.19-3.48 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.92 (dt,  $J = 7.8, 2.7$  Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.51 (ddd,  $J = 7.8, 2.7, 1.0$  Hz, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 390 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 205】

##### 【0309】

6 - エチル - 5 - [2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) エチル] - 4 - [3 - (N - ベンゾイルアミノ) フェニル] ベンゼン - 1, 3 - ジオール (化合物 205)

実施例 202 と同様にして、実施例 197 の工程 1 で得られた 3 - (2 - アリルオキシエチル) - 2 - (3 - アミノフェニル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 4 - エチルベンゼン (70 mg, 0.15 mmol) から、塩化ベンゾイル (0.02 mL, 0.17 mmol)、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.29 mmol) およびジクロロメタン (2.0 mL) を用いて、2 - [3 - (N - ベンゾイルアミノ) フェニル] - 3 - (2 - アリルオキシエチル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 4 - エチルベンゼンを得た。さらに得られた化合物をメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.0 mL) で処理し、化合物 205 (43 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.66-2.78 (m, 4H), 3.24-3.51 (m, 6H), 3.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.01 (dt,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.70 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ): 452 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 206】

##### 【0310】

エチルアミノ - N - (3 - {5 - エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - 6 - [2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) エチル] フェニル} フェニル) カルボキサミド (化合物 206)

実施例 197 の工程 1 で得られた 3 - (2 - アリルオキシエチル) - 2 - (3 - アミノフェニル) - 1, 5 - ビス (メトキシメトキシ) - 4 - エチルベンゼン (60 mg, 0.13 mmol) をトルエン (2 mL) に溶解し、エチルイソシアネート (0.03 mL, 0.38 mmol) を加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣にメタノール (1.0 mL) および 4mol/L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で 1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50~1/10) にて精製し、化合物 206 (31 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17-1.28 (m, 6H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.25-3.58 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.90 (dt,  $J = 7.1, 2.9$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ): 419 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 207】

##### 【0311】

N- (3- {5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) エチル] フェニル} フェニル) -3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロパンアミド (化合物 207)

実施例 197 の工程 1 で得られた 3- (2-アリルオキシエチル) -2- (3-アミノフェニル) -1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -4-エチルベンゼン (60 mg, 0.13 mmol) をクロロホルム (2.0 mL) に溶解し、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (30 mg, 0.18 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (25 mg, 0.16 mmol) および 2, 2-ビス (ヒドロキシメチル) プロパン酸 (20 mg, 0.15 mmol) を順次加えて、6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび 1mol/L 塩酸を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で 1時間攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50~1/10) にて精製し、化合物 207 (12 mg, 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 2H), 3.15-3.47 (m, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.75 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 3.76 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.47 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 464 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 208】

##### 【0312】

6-エチル-5- [ (4-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) メチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 208)

(工程 1) 実施例 200 の工程 1 で得られる 5- { [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (68 mg, 0.15 mol) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (5.7 mg, 0.15 mol) を加えて、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物 (50 mg, 0.15 mol) をゆっくり加えて、室温で 30 分間攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、5- { [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -1, 3-オキサゾール-4-イルメタノール (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.74 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 5.25 (br s, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.63 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 414 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程 2) 上記で得られた 5- { [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] メチル} -1, 3-オキサゾール-4-イルメタノール (52 mg) をメタノール (4.0 mL) に溶解し、4.0mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 208 (14 mg, 29%) を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.90 (br s, 2H), 6.37 (br s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.88 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 326 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【実施例 209】

【0313】

5- [2- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エチル] -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (化合物 209)

(工程 1) 実施例 212 の工程 3 で得られた 3- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパン酸 (310 mg, 0.83 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (3.0 mL) に溶解し、炭酸カリウム (230 mg, 1.7 mmol) およびイソシアノ酢酸メチル (0.33 mL, 3.3 mmol) を加えて、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物にジフェニルホスホリルアジド (0.17 mL, 0.91 mmol) を加えて、0°C で 2 時間攪拌した後、さらに室温まで昇温しながら 12 時間攪拌した。反応液を塩酸 (1.0 mol/L) で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (270 mg, 72%) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 456 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程 2) 上記で得られた 5- {2- [(3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル) ] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (89 mg, 0.20 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、40°C で 4 時間攪拌した。反応液を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、化合物 209 (50 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.80-2.65 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.56 (br s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.63 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 368 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【実施例 210】

【0314】

6-エチル-5- [2- (4-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) エチル] -4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 210)

(工程 1) 実施例 209 の工程 1 で得られた 5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (180 mg, 0.40 mol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (15 mg, 0.40 mol) を加えて、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物 (130 mg, 0.40 mol) をゆっくり加えて、さらに室温で 30 分間攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-イルメタノール (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.75-2.60 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.10 (br s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 5.24 (br s, 2H), 6.88 (br s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.64 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 428 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程 2) 上記で得られた 5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-イルメタノール (200 mg) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液 (1 mol/L) で中和し

た後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=9/1）にて精製し、化合物 210 (53 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.70–2.55 (m, 6H), 4.03 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.18–7.14 (m, 2H), 7.43–7.28 (m, 3H), 7.89 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 340 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 211】

##### 【0315】

6-エチル-5-[(4-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 211)

(工程1) 実施例 218 の工程1で得られた 2-(3,5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタナール (120 mg, 0.28 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、グリセリン (0.15 mL, 1.0 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸 (15 mg, 0.1 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]メチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメタノール (150 mg, 100%) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 511 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 上記で得られた 2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]メチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメタノール (50 mg, 0.1 mmol) を酢酸エチル (5.0 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=15/1）にて精製し、化合物 211 (19 mg, 56%) をジアステレオマー混合物 (1/2) として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 405 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 212】

##### 【0316】

3-(2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロパンアミド (化合物 212)

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例 186 の工程1で得られた 3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ヨード-6-フェニルフェニル]プロパン酸メチル (2.9 g, 6.0 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解し、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (940 mg, 1.2 mmol) およびトリブチルビニルスズ (3.8 g, 12 mmol) を加えて、100°Cで12時間攪拌した。反応液をフッ化アンモニウム水溶液に注ぎ入れ、1昼夜攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液に活性炭を入れ、3時間攪拌した後、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=8/1）にて精製し、3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル-2-ビニルフェニル]プロパン酸メチル (2.0 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32–2.26 (m, 2H), 2.83–2.77 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.53 (dd,  $J = 11.5$ , 2.1 Hz, 1H), 5.63 (dd,  $J = 17.8$ , 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J = 17.8$ , 11.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.42–7.32 (m, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ): 387 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 上記で得られた 3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-フェニル-2-ビニルフェニル]プロパン酸メチル (2.0 g, 5.2 mmol) を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (2.0 g) を加えて、室温で2日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、3-[3,5-ビス(メト



キシメトキシ) - 2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (1.7 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.94 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ): 387 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

(工程3) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパン酸メチル (780 mg, 2.0 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、10mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えて、50°Cで2時間攪拌した。反応液を1.0mol/L塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパン酸 (580 mg, 78%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 373 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

(工程4) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパン酸 (250 mg, 0.67 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (130 mg, 0.67 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (100 mg, 0.67 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に7.0mol/Lアンモニアのメタノール溶液 (3.0 mL) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=2/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパンアミド (190 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.74 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 5.25 (br s, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ): 374 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程5) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパンアミド (190 mg, 0.51 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加えて、40°Cで3時間攪拌した。反応液を1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて精製し、化合物212 (74 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.89 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 284 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

### 【実施例213】

#### 【0317】

4-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-2-(メトキシカルボニル)ブタン酸メチル (化合物213) および6-エチル-5-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルブター-1-エン-1-イル)-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物214)

(工程1) 実施例177の工程1で得られる2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] エタナール (88 mg, 0.26 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、マロン酸ジメチル (0.059 mL, 0.52 mmol)、ピペリジン (0.051 mL, 0.52 mmol) および酢酸 (0.060 mL, 1.0 mmol) を順次加えて、室温で19時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、2-4-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(メトキシカルボニル)ブター-2-エン酸メチルと2-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]ビニル}プロパン二酸ジメチルの混合物(約1:1)を得た。

ESI-MS (m/z): 459 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程2) 上記で得られる混合物(100 mg, 0.22 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、4.0mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(2.0 mL)を加えて、40℃で3時間攪拌した。反応液を1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、4-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-フェニルフェニル)-2-(メトキシカルボニル)ブター-2-エン酸メチルと2-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-フェニルフェニル]ビニル}プロパン二酸ジメチルの混合物(約1:1)(74 mg, 100%)を得た。

ESI-MS (m/z): 371 (M-H)<sup>-</sup>.

(工程3) 水素化リチウムアルミニウム(20 mg, 0.54 mol)のジエチルエーテルけん濁液(50 mL)に、上記で得られた混合物(20 mg, 0.054 mol)を加えて、氷冷下で1時間攪拌した後、さらに水素化リチウムアルミニウム(24 mg, 0.64 mol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸(4.0 mL)を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物213(5.2 mg, 26%)、化合物214(2.0 mg, 12%)を得た。

#### 化合物 213

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 6H), 4.46 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 371 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 化合物 214

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 5H), 4.70 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 16.0, 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, J = 16.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H); APCI-MS (m/z): 313 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 214】

##### 【0318】

6-エチル-5-[4-ヒドロキシー-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール(化合物215)

水素化リチウムアルミニウム(8.1 mg, 0.32 mmol)のテトラヒドロフランけん濁液(10 mL)に実施例213で得られる化合物213(82 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を加えて、氷冷下で1時間攪拌し、さらに、水素化リチウムアルミニウム(65 mg, 2.5 mol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸(4.0 mL)を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物215(4.0 mg, 5.7%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H), 2.23 (br s, 2H), 3.12-3.02 (m, 4H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 8.52 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 315 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 215】

## 【0319】

6-エチル-5-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール(化合物215)の別法

(工程1) 実施例218の工程1で得られた2-(3,5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタナール(150 mg, 0.42 mmol)をトルエン(20 mL)に溶解し、マロン酸ジメチル(0.37 mL, 3.2 mmol)、ピペリジン(0.32 mL, 3.2 mmol)および酢酸(0.37 mL, 6.4 mmol)を順次加えて、室温で1日間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール(20 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(16 mg, 0.42 mmol)の水溶液(5.0 mL)を氷冷下で加えて、同温度で2時間攪拌した。反応溶液を希塩酸に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1)にて精製して、4-(3,5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)-2-(メトキシカルボニル)ブタ-2-エン酸メチルと2-{2-[3,5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル]ビニル}プロパン二酸ジメチルの混合物(約1:1)(150 mg, 76%)を得た。

FAB-MS (m/z): 550 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程2) 上記で得られる混合物(0.44 g, 0.8 mol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(0.059 g, 1.6 mol)を氷冷下で加えて、同温度で2時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物(1.2 g, 3.7 mol)を加えて、室温で2時間攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、2-{3,5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル}ビニル}プロパン-1,3-ジオールと4-[3,5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ブタノールの混合物(400 mg, 定量的)を得た。

FAB-MS (m/z): 497 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程3) 上記で得られた混合物(400 mg)を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素(300 mg)を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物215(150 mg, 59%)を得た。

## 【実施例216】

## 【0320】

化合物216

(工程1) アルゴン雰囲気下、実施例179の工程4で得られた2-(3,5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタノール(88 mg, 0.20 mmol)をジクロロメタン(3.0 mL)に溶解し、トリ-O-ベンジル-D-ガラクトール(0.92 mg, 0.15 mmol/L)および臭化トリフェニルホスホニウム(20 mg, 0.060 mmol)を加えて、室温で40時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムとメタノール(9/1)の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、配糖体(100 mg, 58%)を得た。FAB-MS (m/z): 854 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程2) 上記で得られた配糖体(100 mg, 0.12 mmol)を酢酸エチル(10 mL)に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素(100 mg)を加えて、室温で3日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物216(36 mg, 81%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 1.83 (td, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.68-2.61 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.5

1-3.49 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 4.67 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H); APC1-MS (m/z): 405 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 217】

【0321】

6-エチル-5-[5-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ペンチル]-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 217)

(工程1) 実施例 169 の工程 1 で得られる 3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパナール (150 mg, 0.42 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、マロン酸ジメチル (0.096 mL, 0.84 mmol)、ピペリジン (0.083 mL, 0.84 mmol) および酢酸 (0.096 mL, 1.7 mmol) を順次加えて、室温で16時間、さらに40℃で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、5-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(メトキシカルボニル)ペンタ-2-エン酸メチル (150 mg, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H); APC1-MS (m/z): 473 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程2) 上記で得られた 5-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-2-(メトキシカルボニル)ペンタ-2-エン酸メチル (150 mg, 0.32 mmol) を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (150 mg) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-{3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン二酸ジメチル (170 mg, 100%) を得た。

APC1-MS (m/z): 475 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程3) 水素化リチウムアルミニウム (24 mg, 0.64 mol) のジエチルエーテルけん濁液 (50 mL) に上記で得られた 2-{3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン二酸ジメチル (170 mg, 0.32 mmol) を加えて、氷冷下で1時間攪拌し、さらに、水素化リチウムアルミニウム (24 mg, 0.64 mol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を気泡が出なくなるまで加えて、30分間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-{3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン-1,3-ジオール (150 mg, 定量的) を得た。

APC1-MS (m/z): 419 (M+H)<sup>+</sup>.

(工程4) 上記で得られた 2-{3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロピル}プロパン-1,3-ジオール (50 mg, 0.11 mmol) をメタノール (5.0 mL) に溶解し、4.0mol/L塩酸の1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 217 (44 mg, 42%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 1.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.10 (m, 8H), 2.92-2.81 (m, 3H), 3.35-3.31 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H); APC1-MS (m/z): 331 (M+H)<sup>+</sup>.

【実施例 218】

【0322】

5-{[(4R,5R)-4,5-ビス(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]メチル}-6-エチル-4-フェニルベンゼン-1,3-ジオール (化合物 2

18)

(工程1) 実施例179の工程4で得られる2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタノール (2.06 g, 5.03 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (5.06 g, 13.4 mmol) を加えて、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタノール (1.12 g, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.05-7.45 (m, 15H), 9.56 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H)。

(工程2) 上記で得られた2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)エタノール (803 mg, 1.84 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解した。この溶液に(+)-1, 4-ジ-0-ベンジル-D-トレイトール (1.26 g, 4.17 mmol) およびDL-10-カンファースルホン酸 (123 mg, 0.530 mmol) を加えて、加熱還流下8時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1) にて精製し、{(4R, 5R)-2-[(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル}メタノール (1.33 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.82 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 25H)。

(工程3) 上記で得られた{(4R, 5R)-2-[(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル}メタノール (1.31 g, 1.82 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (148 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物218 (496 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.65 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.50-3.65 (m, 2H), 4.70-4.82 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 3H), 8.60 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 359 (M-H) $^-$ 。

#### 【実施例219】

##### 【0323】

6-エチル-5-[2-(オキシラン-2-イルメチル)エチル]-4-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物219)

(工程1) 実施例62の工程1と同様にして、3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.0 g, 5.1 mmol) から、水素化アルミニウムリチウム (200 mg, 5.3 mmol) およびジエチルエーテル (50 mL) を用いて2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル)エタノール (1.8 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.33 (br s, 1H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.44 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 10H)。

(工程2) 実施例64の工程1と同様にして、上記で得られた2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル)エタノール (1.3 g, 3.6 mmol) から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (450 mg, 11 mmol)、エピクロロヒドリン (0.88 mL, 11 mmol) およびN,

N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を用いて、2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル)-1-(オキシラン-2-イルメトキシ) エタン (420 mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.49-6.45 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 10H); APCI-MS ( $m/z$ ): 419 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup>.  
(工程 3) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル)-1-(オキシラン-2-イルメトキシ) エタン (410 mg, 0.98 mmol) から、N-ブロモコハク酸イミド (200 mg, 1.1 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を用いて、2-(3, 5-ジベンジルオキシ-6-ブromo-2-エチルフェニル)-1-(オキシラン-2-イルメトキシ) エタン (350 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 10H); APCI-MS ( $m/z$ ): 497, 499 ( $\text{M+H}$ )<sup>+</sup>.

(工程 4) 実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-(3, 5-ジベンジルオキシ-6-ブromo-2-エチルフェニル)-1-(オキシラン-2-イルメトキシ) エタン (350 mg, 0.7 mmol) から、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステル (260 mg, 1.2 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (50 mg, 0.064 mmol)、炭酸セシウム (780 mg, 2.4 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2.0 mL) を用いて、2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)-1-(オキシラン-2-イルメトキシ) エタン (230 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.82-2.63 (m, 5H), 3.17-3.04 (m, 2H), 3.62-3.38 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.43-7.10 (m, 14 H).

(工程 5) 上記で得られた 2-(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル)-1-(オキシラン-2-イルメトキシ) エタン (230 mg, 0.45 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%Wet, 200 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をセラライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1/2 ~ 1/1) にて精製し、化合物 219 (83 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 11.4, 5.8, 2.5$  Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.48 (dd,  $J = 11.4, 2.8$ , 1H), 6.28 (s, 1H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.20 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 329 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例 220】

##### 【0324】

3-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル) プロパンアミド (化合物 220)

(工程 1) 実施例 123 の工程 2 で得られる 3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパノール (1.89 g, 5.24 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (5.16 g, 13.7 mmol) を加えて、室温で 40 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 ~ 9/1) にて精製し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル] プロパノール (1.36 g, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.14-7.4 (m, 5H), 9.49 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパナール(1.35 g, 3.76 mmol)をtert-ブチルアルコール(10 mL)に溶解し、2-メチル-2-ブテン(5.00 mL, 47.2 mmol)、亜塩素酸ナトリウム(1.00 g, 11.1 mmol)、リン酸二水素ナトリウム(1.00 g, 8.33 mmol)および水(5 mL)を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水および1mol/L塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した、溶媒を減圧下で留去し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパン酸(1.17 g, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H).

(工程3) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパン酸(59.5 mg, 0.159 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(126 mg, 0.820 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(109 mg, 0.570 mmol)および2-アミノエタノール(0.0400 mL, 0.660 mmol)を加えて、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド(73.7 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.40 (br s, 1H), 2.70 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 5.15 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.20-7.47 (m, 5H).

(工程4) 上記で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド(71.2 mg, 0.154 mmol)をエタノール(6 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)にて精製し、化合物220(12.0 mg, 24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 2.65 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.27 (dt,  $J = 5.1, 5.1$  Hz, 2H), 3.61 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ): 330 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例221】

##### 【0325】

N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)プロパンアミド(化合物221)

(工程1) 実施例220の工程3と同様にして、実施例220の工程2で得られた3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパン酸(69.6 mg, 0.186 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(138 mg, 0.898 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(120 mg, 0.626 mmol)およびN-アセチルエチレンジアミン(70.5 mg, 0.690 mmol)を用いて、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパンアミド(88.0 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.60-2.82 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.45 (br s, 1H), 6.23 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.

45 (m, 5H).

(工程 2) 上記で得られた N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]プロパンアミド (67.2 mg, 0.142 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、化合物 221 (47.6 mg, 90%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 4H), 4.55 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H); ESI-MS (m/z): 371 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 222】

##### 【0326】

5-[2-(2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物 222)

(工程 1) 実施例 209 の工程 1 で得られる 5-{2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (372 mg, 0.817 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (2.00 mL, 4.00 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水および 1 mol/L 塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、5-{2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (353 mg, 98%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.60-2.85 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H), 7.65 (s, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 5-{2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (120 mg, 0.784 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (67.3 mg, 0.351 mmol) および 25% アンモニア水溶液 (1.00 mL, 6.49 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、5-{2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (34.5 mg, 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.66-2.84 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.41 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 7.55 (s, 1H).

(工程 3) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5-{2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (34.5 mg, 0.0783 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 222 (13.0 mg, 47%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.25-7.55 (m, 5H), 7.58 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例 223】

##### 【0327】

5-[2-(2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物 22



3)

(工程1) 実施例222の工程2と同様にして、実施例222の工程1で得られた5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (99.0 mg, 0.646 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (65.6 mg, 0.342 mmol) および2-アミノエタノール (0.0180 mL, 0.300 mmol) を用いて、5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (39.4 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.70-2.85 (m, 4H), 2.98 (br s, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 7.55 (s, 1H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られた5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (39.4 mg, 0.0813 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物223 (8.6 mg, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.46-2.64 (m, 4H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 4H), 4.72 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.04-7.36 (m, 5H), 7.87 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 397 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【実施例224】

## 【0328】

N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -5- [2- (2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル) エチル] -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物224)

(工程1) 実施例222の工程2と同様にして、実施例222の工程1で得られた5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (79.3 mg, 0.518 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (64.2 mg, 0.335 mmol) およびジエタノールアミン (0.0290 mL, 0.303 mmol) を用いて、N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (36.3 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.54-3.66 (m, 4H), 3.74-3.88 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.13 (br s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H), 7.65 (s, 1H).

(工程2) 実施例25の工程2と同様にして、上記で得られたN, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -5- {2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6-フェニルフェニル] エチル} -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (36.3 mg, 0.687 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物224 (8.1 mg, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.42 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.20-2.80 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.77 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.71 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 441 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【実施例225】

## 【0329】

5-[2-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エチル]-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物 225)

(工程1) 実施例 222 の工程 2 と同様にして、実施例 222 の工程 1 で得られた 5-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (91.3 mg, 0.596 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (56.7 mg, 0.296 mmol) および 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール (31.9 mg, 0.350 mmol) を用いて、5-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (39.7 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.64-2.84 (m, 4H), 2.95 (br s, 2H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.76-3.94 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 7.55 (s, 1H).

(工程2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (39.7 mg, 0.0772 mmol) から、エタノール (6 mL) および濃塩酸 (0.2 mL) を用いて、化合物 225 (24.6 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 4H), 3.85-4.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.60 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ): 427 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 226】

##### 【0330】

5-[2-(2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-フェニルフェニル)エチル]-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物 226)

(工程1) 実施例 222 の工程 2 と同様にして、実施例 222 の工程 1 で得られた 5-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (54.2 mg, 0.123 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (88.9 mg, 0.581 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (59.9 mg, 0.312 mmol) および 3-アミノ-1, 2-プロパンジオール (0.0230 mL, 0.297 mmol) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、5-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (24.7 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.66-2.84 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 7.56 (s, 1H).

(工程2) 実施例 25 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5-{2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-フェニルフェニル]エチル}-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (24.7 mg, 0.0480 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で 1.2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=90/10/1) にて精製し、化合物 226 (16.4 mg, 80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.10-1.26 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.30-3.80 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.64 (s, 1H); ESI-MS (m/z): 427 (M+H)<sup>+</sup>.

# 【実施例 227】

## 【0331】

5- { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 6-エチル-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 227)

(工程 1) 実施例 218 の工程 2 と同様にして、実施例 218 の工程 1 で得られる 2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) エタナール (900 mg, 2.06 mmol) から、(-)-1, 4-ジ-0-ベンジル-L-トレイトール (1.00 g, 3.31 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (151 mg, 0.649 mmol) を用いて、 { (4S, 5S) - 2- [(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル } メタノール (1.10 g, 74%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.82 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 25H).

(工程 2) 実施例 218 の工程 3 と同様にして、上記で得られた { (4S, 5S) - 2- [(3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル } メタノール (1.09 g, 1.51 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (142 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 227 (442 mg, 81%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.50-3.65 (m, 2H), 4.70-4.82 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 3H), 8.60 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H); APCI-MS (m/z): 359 (M-H)<sup>-</sup>.

# 【実施例 228】

## 【0332】

5- { [(4R, 5R) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 6-エチル-4- (3-メチルフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 228)

(工程 1) 実施例 179 の工程 1 で得られる 3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (2.21 g, 5.66 mmol) をクロロホルム (30 mL) に溶解し、溶液を 0℃ まで冷却した後、ヨウ素 (1.82 g, 7.18 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (2.97 g, 6.91 mmol) を加えて、同温度で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ジベンジルオキシ-6-ブromo-2-エチルフェニル酢酸メチル (1.26 g, 43%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H).

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ジベンジルオキシ-6-ブromo-2-エチルフェニル酢酸メチル (645 mg, 1.25 mmol) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) と水 (0.5 mL)

の混合溶媒に溶解し、3-メチルフェニルボロン酸 (322 mg, 2.37 mmol)、炭酸セシウム (1.58 g, 4.85 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (101 mg, 0.129 mmol) を加えて、加熱還流下で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ジベンジルオキシ-6-(3-メチルフェニル)-2-エチルフェニル酢酸メチル (488 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.00-7.45 (m, 14H).

(工程3) 上記で得られた3, 5-ジベンジルオキシ-6-(3-メチルフェニル)-2-エチルフェニル酢酸メチル (483 mg, 1.01 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、1.01mol/Lジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液 (3.00 mL, 3.03 mmol) を加えて、同温度で1.5時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1~2/1) にて精製し、2-[3, 5-ジベンジルオキシ-6-(3-メチルフェニル)-2-エチルフェニル] エタノール (403 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (br s, 1H), 1.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.70-2.86 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 14H).

(工程4) 実施例218の工程1と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ジベンジルオキシ-6-(3-メチルフェニル)-2-エチルフェニル] エタノール (393 mg, 0.868 mmol) からおよび二クロム酸ピリジニウム (1.01 g, 2.69 mmol) を用いて、2-[3, 5-ジベンジルオキシ-6-(3-メチルフェニル)-2-エチルフェニル] エタノール (202 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.90-7.45 (m, 14H), 9.56 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

(工程5) 実施例218の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ジベンジルオキシ-6-(3-メチルフェニル)-2-エチルフェニル] エタノール (96.3 mg, 0.214 mmol) から、(+)-1, 4-ジ-*O*-ベンジル-D-トレイトール (312 mg, 1.03 mmol) およびDL-10-カンファースルホン酸 (44.5 mg, 0.192 mmol) を用いて、{(4R, 5R)-2-[3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)フェニル]メチル}-5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル}メタノール (94.7 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.26-2.36 (m, 3H), 2.82 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.44-4.54 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 24H).

(工程6) 上記で得られた{(4R, 5R)-2-[3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)フェニル]メチル}-5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル}メタノール (90.4 mg, 0.123 mmol) を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (30.3 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物228 (43.7 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (q,

J = 7.3 Hz, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.09 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (br dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 373 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 229】

##### 【0333】

5- { [(4S, 5S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 6-エチル-4-(3-メチルフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 229)

(工程 1) 実施例 218 の工程 2 と同様にして、実施例 228 の工程 4 で得られた 2-[3, 5-ジベンジルオキシ-6-(3-メチルフェニル)-2-エチルフェニル] エタナール (100 mg, 0.223 mmol) から、(-)-1, 4-ジ-0-ベンジル-L-トレイトール (318 mg, 1.05 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (40.5 mg, 0.174 mmol) を用いて、{ (4S, 5S) - 2- { [3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-(3-メチルフェニル) フェニル] メチル } - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル } メタノール (106 mg, 65%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.26-2.36 (m, 3H), 2.82 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.44-4.54 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 24H).

(工程 2) 上記で得られた { (4S, 5S) - 2- { [3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-(3-メチルフェニル) フェニル] メチル } - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル } メタノール (106 mg, 0.145 mmol) を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (32.3 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 229 (48.7 mg, 90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.09 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (br dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 373 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 230】

##### 【0334】

5- { [(4R, 5R) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 230)

(工程 1) 実施例 1 で得られる化合物 1 (1.81 g, 7.00 mmol) をアセトン (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (5.88 g, 42.6 mmol) および臭化ベンジル (3.33 mL, 28.0 mmol) を加えて、加熱還流下1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、3, 5-ジベンジルオキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (2.58 g, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.43 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05-7.50 (m, 15H).

(工程 2) 上記で得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル酢酸メチル (2.58 g, 5.88 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、1.01mol/Lジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液 (15.0 mL, 15.2 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) にて精製し、2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル) エタノール (2.38 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.70 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.63 (dt,  $J = 6.0, 6.8$  Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.05-7.50 (m, 15H).

(工程3) 上記で得られた2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル) エタノール (2.40 g, 5.84 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (5.16 g, 13.7 mmol) を加えて、加熱還流下で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル] エタノール (725 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.05-7.50 (m, 15H), 9.55 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

(工程4) 上記で得られた2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル) エタノール (721 mg, 1.77 mmol) をトルエン (38 mL) に溶解し、(+)-1, 4-ジオ-0-ベンジル-D-トレイトール (1.00 g, 3.31 mmol) およびDL-10-カンファースルホン酸 (122 mg, 0.597 mmol) を加えて、加熱還流下で4時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、{ (4R, 5R) - 2 - [ (3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル } メタノール (1.01 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.75-2.82 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.12 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.00-7.50 (m, 25H).

(工程5) 上記で得られた { (4R, 5R) - 2 - [ (3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル } メタノール (342 mg, 0.494 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (59.7 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物230 (139 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.55-2.70 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.70-3.85 (m, 2H), 5.04 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), APCI-MS ( $m/z$ ): 331 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例231】

##### 【0335】

5-{ [ (4R, 5R) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル ] メチル } - 2, 6-ジブromo-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物231)

実施例230で得られた化合物230 (76.3 mg, 0.230 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、N-ブromosuccinimide (46.2 mg, 0.260 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物231 (36.1 mg, 32%) および化合物232 (48.0 mg, 51%) を得た。

化合物231

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.91 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.40-3.80 (m, 6H), 5.3

0 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 487, 489, 491 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 232】

【0336】

および 5- { [ (4R, 5R) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 6-ブromo-4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 232)

実施例 231 に記載の通り、化合物 232 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 2.93 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.40-3.80 (m, 6H), 5.32 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 409, 411 (M-H)<sup>-</sup>.

【実施例 233】

【0337】

5- { [ (4S, 5S) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 6-エチル-4- (3-メトキシフェニル) ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 233)

(工程 1) 実施例 179 の工程 1 で得られる 3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル (8.46 g, 21.7 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、溶液を 0°C まで冷却した後、1.01 mol/L ジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液 (57.0 mL, 57.6 mmol) を加えて、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1) にて精製し、2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル) エタノール (7.52 g, 96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.41 (br s, 1H), 2.68 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.83 (br dt,  $J = 6.4, 6.8$  Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 10H).

(工程 2) 上記で得られた 2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル) エタノール (630 mg, 1.74 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (2.63 g, 6.98 mmol) を加えて、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル) エタノール (137 mg, 22%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.64 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.41 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 10H), 9.70 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H).

(工程 3) 上記で得られる 2- (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル) エタノール (135 mg, 0.374 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、(-)-1, 4-ジ-0-ベンジル-L-トレイトール (445 mg, 1.47 mmol) および DL-10-カンファースルホン酸 (34.8 mg, 0.150 mmol) を加えて、加熱還流下で 3 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、1- { (4S, 5S) - 2- [ (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル) メチル ] - 5- (ベンジルオキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル } - 1- (ベンジルオキシ) メタン (225 mg, 93%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.01 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.50-3.64 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.26 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 20H).

(工程4) 上記で得られた 1- { (4S, 5S) - 2 - [ (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチルフェニル) メチル] - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル } - 1 - (ベンジルオキシ) メタン (129 mg, 0.201 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、ヨウ素 (61.6 mg, 0.243 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (105 mg, 0.243 mmol) を加えて、同温度で0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、1- { (4S, 5S) - 2 - [ (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-ヨードフェニル) メチル] - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル } - 1 - (ベンジルオキシ) メタン (126 mg, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.88 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50-3.70 (m, 4H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 20H).

(工程5) 上記で得られた 1- { (4S, 5S) - 2 - [ (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6-ヨードフェニル) メチル] - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル } - 1 - (ベンジルオキシ) メタン (80.5 mg, 0.104 mmol) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) と水 (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、3-メトキシフェニルボロン酸 (43.7 mg, 0.288 mmol)、炭酸セシウム (212 g, 0.650 mmol) およびビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (14.9 mg, 0.0190 mmol)

を加えて、加熱還流下で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1) にて精製し、1- { (4S, 5S) - 2 - [ (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6- (3-メトキシフェニル) フェニル) メチル] - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル } - 1 - (ベンジルオキシ) メタン (55.2 mg, 71%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.75-3.05 (m, 4H), 3.40-4.00 (m, 9H), 4.49 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.75-7.45 (m, 24 H).

(工程6) 上記で得られた 1- { (4S, 5S) - 2 - [ (3, 5-ジベンジルオキシ-2-エチル-6- (3-メトキシフェニル) フェニル) メチル] - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-4-イル } - 1 - (ベンジルオキシ) メタン (55.2 mg, 0.0736 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (30.1 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で21時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 233 (30.5 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.71 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50-3.77 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H); APCI-MS (m/z): 389 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【実施例 234】

##### 【0338】

5- { [ (4R, 5R) - 4, 5-ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジオキソラン-2-イル] メチル } - 4-フェニルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 234)

(工程1) 実施例 230 の工程4で得られた { (4R, 5R) - 2 - [ (3, 5-ジアリルオキシ-2-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル } メタノール (333 mg, 0.481 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し



、溶液を0℃まで冷却した後、ヨウ素 (162 mg, 0.640 mmol) および [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (276 mg, 0.642 mmol) を加えて、同温度で0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1) にて精製し、{ (4 R, 5 R) - 2 - [ (3, 5-ジアリルオキシ-2-ヨード-6-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル} メタノール (330 mg, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.08-3.22 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.00-7.55 (m, 25H)。

(工程2) 上記で得られた { (4 R, 5 R) - 2 - [ (3, 5-ジアリルオキシ-2-ヨード-6-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル} メタノール (327 mg, 0.400 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリブチルホスフィン) パラジウム(II)ジクロリド (67.9 mg, 0.0864 mmol) を加えて、加熱還流下で60時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化アンモニウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をトルエン (15 mL) に溶解し、DL-10-カンファースルホン酸 (41.0 mg, 0.177 mmol) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1~4/1) にて精製し、{ (4 R, 5 R) - 2 - [ (2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシ-6-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル} メタノール (96.3 mg, 33%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.38-3.58 (m, 4H), 3.70-4.00 (m, 2H), 4.47 (s, 4H), 4.85-4.95 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 25H)。

(工程3) 上記で得られた { (4 R, 5 R) - 2 - [ (2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシ-6-フェニルフェニル) メチル] - 5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル} メタノール (91.3 mg, 0.124 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (26.3 mg) を加えて、水素加圧下 (0.35MPa)、室温で72時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水=100/10/1) にて精製し、化合物 234 (20.1 mg, 43%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 2.57 (s, 3H), 2.80-2.96 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 6H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H); APCI-MS (m/z): 373 (M-H)

### 【実施例 235】

#### 【0339】

5- (6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル) フラン-2-カルバルデヒド (化合物 235)

(工程1) テトラヘドロン (Tetrahedron)、第59巻、p.7345-7355 (2003年) に記載の方法またはそれに準じて得られる [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-プロモフェニル] メタノール (3.51 g, 11.4 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、60%水素化ナトリウム鉱油分散物 (594 mg, 14.9 mmol) および臭化ベンジル (2.00 mL, 16.8 mmol) を加えて、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~10/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-1-ベンジルオキシメチルベンゼン (3.16 g, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-1-ベンジルオキシメチルベンゼン (500 mg, 1.26 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (129 mg, 0.325 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (102 mg, 0.111 mmol) およびトリブチル [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] スズ (572 mg, 1.33 mmol) を加えて、100°Cで10時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で1.5時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をアセトン (50 mL) に溶解し、1mol/L塩酸 (2.00 mL, 2.00 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) にて精製し、5- [6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ] フラン-2-カルバルデヒド (321 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.70 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 9.60 (s, 1H).

(工程3) 上記で得られた5- [6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ] フラン-2-カルバルデヒド (70.4 mg, 0.171 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物235 (19.2 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.52 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 6.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 9.61 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 323 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例236】

##### 【0340】

3- [5- (6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル) フラン-2-イル] プロパン酸エチル (化合物236)

(工程1) 実施例235の工程2で得られた5- [6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ] フラン-2-カルバルデヒド (93.1 mg, 0.226 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (186 mg, 0.556 mmol) を加えて、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、3- {5- [6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ] フラン-2-イル} アクリル酸メチル (90.7 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.24 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.44 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた3- {5- [6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ビス (メトキシメトキシ) ] フラン-2-イル} アクリル酸メチル (62.8 mg, 0.134 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (10 mL) に溶解し、マグネシウム (50.4 mg, 2.07 mmol) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、ジエチルエーテ

ルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3- {5- [6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)] フラン-2-イル} プロパン酸メチル (60.0 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.65 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.10 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H).

(工程3) 上記で得られた3- {5- [6-ベンジルオキシメチル-2, 4-ビス(メトキシメトキシ)] フラン-2-イル} プロパン酸メチル (42.1 mg, 0.134 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物236 (12.7 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.68 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.15 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H); FAB-MS ( $m/z$ ): 419 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### 【実施例237】

##### 【0341】

3- {5- [2, 4-ジヒドロキシー-6- (1-メトキシ-1-フェニルメチル) フェニル] フラン-2-イル} プロパン酸メチル (化合物237)

(工程1) テトラヘドロン (Tetrahedron)、第59巻、p.7345-7355 (2003年) に記載の方法またはそれに準じて得られる [3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-プロモフェニル] メタノール (974 mg, 3.17 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (214 mg, 0.697 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (205 mg, 0.224 mmol) およびトリブチル [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] スズ (926 mg, 2.16 mmol) を加えて、100°Cで8時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で1.5時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] フェニル] メタノール (429 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (br t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.90-4.30 (m, 4H), 4.58 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.53 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた [3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] フェニル] メタノール (151 mg, 0.413 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、二酸化マンガン (486 mg, 5.58 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] ベンズアルデヒド (143 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.45 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.90-4.20 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.58 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 10.00 (s, 1H).

(工程3) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) フラン-2-イル] ベンズアルデヒド (135 mg, 0.374 mmol) をジエチルエーテル (10 mL) に溶解し、溶液を-78°Cまで冷却した後、1.06mol/Lフェニルリチウムのシクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液 (0.54 mL, 0.57 mmol) を加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層

を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=50/1）にて精製し、1- {3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2- [5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）フラン-2-イル] フェニル} -1-フェニルメタノール（93.9 mg, 57%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.46 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.80-4.20 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.89 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.22 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

(工程4) 上記で得られた1- {3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2- [5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）フラン-2-イル] フェニル} -1-フェニルメタノール（92.9 mg, 0.211 mmol）をアセトン（10 mL）に溶解し、1.0 mol/L塩酸（0.500 mL, 0.500 mmol）を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、5- [2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（1-ヒドロキシー-1-フェニルメチル）フェニル] フラン-2-カルバルデヒド（92.8 mg, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.58 (br s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.96 (br s, 1H), 6.43 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 6H), 9.55 (s, 1H).

(工程5) 上記で得られた5- [2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（1-ヒドロキシー-1-フェニルメチル）フェニル] フラン-2-カルバルデヒド（78.7 mg, 0.199 mmol）をトルエン（10 mL）に溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル（199 mg, 0.594 mmol）を加えて、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1）にて精製し、3- {5- [2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（1-ヒドロキシー-1-フェニルメチル）フェニル] フラン-2-イル} アクリル酸メチル（99.5 mg, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.94 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 5H), 7.38 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H).

(工程6) 上記で得られた3- {5- [2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（1-ヒドロキシー-1-フェニルメチル）フェニル] フラン-2-イル} アクリル酸メチル（98.5 mg, 0.197 mmol）をメタノール（10 mL）に溶解し、マグネシウム（105 mg, 4.30 mmol）を加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3- {5- [2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（1-ヒドロキシー-1-フェニルメチル）フェニル] フラン-2-イル} プロパン酸メチル（51.1 mg, 57%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.46 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.60 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.87 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H).

(工程7) 上記で得られた3- {5- [2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（1-ヒドロキシー-1-フェニルメチル）フェニル] フラン-2-イル} プロパン酸メチル（51.1 mg, 0.113 mmol）をメタノール（8 mL）に溶解し、濃塩酸（0.2 mL）を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製し、化合物 237（8.1 mg, 20%）を得た。

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.65 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.14 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 5H); APCI-MS ( $m/z$ ): 381 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 238】

##### 【0342】

2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 238)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 で得られる 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (1.32 g, 3.78 mmol) を四塩化炭素 (20 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (960 mg, 5.39 mmol) を加えて、室温で 4 日間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1~2/1) にて精製し、[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2,6-ジブロモフェニル]メタノール (1.49 g, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.52 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.23 (s, 4H), 7.02 (s, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2,6-ジブロモフェニル酢酸メチル (571 mg, 1.33 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (97.6 mg, 0.372 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (135 mg, 0.147 mmol) およびトリブチル(フラン-2-イル)スズ (2.00 mL, 6.35 mmol) を加えて、80℃で 15 時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化カリウム水溶液を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1) にて精製し、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (259 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.39 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.38 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 1.9, 3.3$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 0.8, 1.9$  Hz, 1H).

(工程 3) 上記で得られた 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (27.5 mg, 0.0662 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60℃で 1.2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 238 (8.6 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.71 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.77 (br s, 2H), 6.48 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J = 0.7, 1.8$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 325, 327 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 239】

##### 【0343】

2-[2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)-3,5-ジヒドロキシフェニル]-N-プロピルアセトアミド (化合物 239)

(工程 1) 実施例 238 の工程 2 で得られた 3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (58.6 mg, 0.141 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) とメタノール (4 mL) の混合溶媒に溶解し、1 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (1.00 mL, 1.00 mmol) を加えて、60℃で 5 時間攪拌した。反応混合物に水および 1 mol/L 塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、3,5-ビス(メトキ

シメトキシ) - 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) フェニル酢酸 (49.7 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.75 (br s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.42 (br d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.50 (br d,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) フェニル酢酸 (27.4 mg, 0.0683 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (35.0 mg, 0.229 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (60.3 mg, 0.315 mmol) およびプロピルアミン (0.0120 mL, 0.146 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、2- [3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) フェニル] - N-プロピルアセトアミド (20.0 mg, 6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.48 (tq,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 2H), 3.19 (dt,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.39 (br s, 1H), 6.40 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 1.9, 3.3$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 0.8, 1.9$  Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた2- [3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) フェニル] - N-プロピルアセトアミド (18.8 mg, 0.0425 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物239 (8.5 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.49 (tq,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 2H), 3.21 (dt,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.48 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.51 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 1.6, 3.3$  Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J = 0.7, 1.6$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 352, 354 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例240】

##### 【0344】

2- [2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) - 3, 5-ジヒドロキシフェニル] - 1- (ピロリジン-1-イル) エタノン (化合物240)

(工程1) 実施例239の工程1で得られる3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) フェニル酢酸 (51.6 mg, 0.124 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (80.9 mg, 0.528 mmol)、1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (150 mg, 0.781 mmol) およびピロリジン (0.0250 mL, 0.292 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、2- [3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) フェニル] - 1- (ピロリジン-1-イル) エタノン (57.7 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.75-2.05 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.38 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.48 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.42 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2- [3, 5-ビス(メトキシメトキシ) - 2-ブロモ-6- (フラン-2-イル) フェニル] - 1- (ピロリジン-1-イル) エタノン (55.9 mg, 0.119 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°Cで1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロ

クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 240 (47.6 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 01.80-2.05 (m, 4H), 3.42 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.05 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.51 (dd,  $J = 1.9, 3.3$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 7.53 (d,  $J = 0.8, 1.9$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 366, 368 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 241】

##### 【0345】

2-[2-ブromo-6-(フラン-2-イル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N, N-ジエチルアセトアミド (化合物 241)

(工程 1) 実施例 239 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-6-(フラン-2-イル)フェニル酢酸 (51.6 mg, 0.124 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (73.2 mg, 0.478 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (140 mg, 0.728 mmol) およびジエチルアミン (0.0300 mL, 0.290 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-6-(フラン-2-イル)フェニル]-N, N-ジエチルアセトアミド (59.1 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.39 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-6-(フラン-2-イル)フェニル]-N, N-ジエチルアセトアミド (57.9 mg, 0.123 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.2 mL) を加えて、60°C で 1.2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、化合物 241 (41.6 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.42 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.09 (br s, 1H), 6.40-6.50 (m, 3H), 6.79 (br s, 1H), 7.52 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 368, 370 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 242】

##### 【0346】

2-[2-ブromo-6-(フラン-2-イル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)アセトアミド (化合物 242)

(工程 1) 実施例 239 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-6-(フラン-2-イル)フェニル酢酸 (52.9 mg, 0.127 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (86.1 mg, 0.562 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (169 mg, 0.882 mmol) および 3, 5-ジメトキシアニリン (58.2 mg, 0.380 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-6-(フラン-2-イル)フェニル]-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)アセトアミド (77.7 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.22 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.45 (br d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 1.6, 3.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H)

), 7.06 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 0.7, 1.6$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)フェニル]-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)アセトアミド(77.2 mg, 0.140 mmol)をエタノール(6 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物242(35.6 mg, 63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.77 (s, 6H), 3.83 (s, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 6.23 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.59 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 446, 448 ( $\text{M-H}^-$ ).

#### 【実施例243】

##### 【0347】

6-ブロモ-4-(フラン-2-イル)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン-1, 3-ジオール(化合物243)

(工程1) 実施例238の工程2で得られる3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)フェニル酢酸メチル(195 mg, 0.470 mmol)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、水素化アルミニウムリチウム(28.3 mg, 0.746 mmol)を加えて、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温で1時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)フェニル]エタノール(118 mg, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.80 (dt,  $J = 6.1, 7.3$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.37 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られる2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(フラン-2-イル)フェニル]エタノール(117 mg, 0.303 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、溶液を0℃まで冷却した後、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(64.9 mg, 1.62 mmol)およびヨウ化メチル(0.0570 mL, 0.916 mmol)を加えて、室温まで昇温し、8時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(97.0 mg, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.90-3.10 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.36 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 1.6, 3.3$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J = 0.7, 1.6$  Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(46.1 mg, 0.115 mmol)をエタノール(6 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物243(24.8 mg, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.96 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.52 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 5.59 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 6.52 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J = 0.7, 1.6$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 311, 313 ( $\text{M-H}^-$ ).



## 【実施例 244】

## 【0348】

6-エチル-4-(フラン-2-イル)-5-(2-メトキシエチル)ベンゼン-1,3-ジオール(化合物244)

(工程1) 実施例243の工程2で得られた1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブromo-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(50.0 mg, 0.125 mmol)をトルエン(5 mL)に溶解し、トリブチルビニルスズ(0.100 mL, 0.342 mmol)

およびビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(10.4 mg, 0.013 mmol)を加えて、加熱還流下で36時間攪拌した。反応混合物に飽和フッ化アンモニウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-4-ビニルベンゼン(39.3 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.82-2.92 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.53 (dd,  $J = 2.2, 1.7$  Hz, 1H), 5.61 (dd,  $J = 2.2, 17.8$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 1.0, 3.3$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 11.7, 17.8$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J = 1.0, 1.8$  Hz, 1H).

(工程2) 上記で得られた1,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)-4-ビニルベンゼン(39.3 mg, 0.125 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(34.2 mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(19.6 mg, 45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.70 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.32 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H).

(工程3) 上記で得られた1,5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-(フラン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(17.0 mg, 0.0485 mmol)をエタノール(6 mL)に溶解し、濃塩酸(0.2 mL)を加えて、60℃で1.2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物244(8.2 mg, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.36-3.50 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.47 (dd,  $J = 0.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 0.8, 1.8$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 261 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

## 【実施例 245】

## 【0349】

3,5-ジヒドロキシ-2-[5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(化合物245)

(工程1) 3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(5.0 g, 27 mmol)をジクロロメタン(0.15 L)に溶解し、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(14 mL, 80 mmol)およびクロロメチルメチルエーテル(5.6 mL, 60 mmol)を加えて、12時間攪拌した。反応液に水(0.10 L)を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.10 L)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4~2/1)にて精製し、3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(4.1 g, 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.14 (s, 4H), 6.62-6.66 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 269 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (3.0 g, 11 mmol) を四塩化炭素 (0.15 L) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (2.0 g, 11 mmol) を加えて、8時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (3.7 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.69 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 349 ( $^{79}\text{Br}$ ), 351 ( $^{81}\text{Br}$ ) ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程3) 2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン (1.0 g, 7.1 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を-78℃まで冷却し、1.6mol/Ln-ブチルリチウム のn-ヘキサン溶液 (4.5 mL, 7.2 mmol) を滴下し、3時間攪拌した。反応混合物に塩化トリブチルスズ (2.6 g, 7.9 mmol) を滴下し、室温まで昇温しながら5時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/20) にて精製し、トリブチル[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]スズ (2.3 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 9H), 1.07 (t,  $J = 7.9$  Hz, 6H), 1.26-1.61 (m, 12H), 3.98-4.16 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 6.43 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H).

(工程4) 工程2で得られる3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル (3.7 g, 11 mmol) をトルエン (0.20 L) に溶解し、工程3で得られたトリブチル[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]スズ (4.6 g, 11 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.92 g, 1.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.1 g, 4.0 mmol) を加えて、室温で0.5時間攪拌した後、さらに加熱還流下で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、フッ化カリウム水溶液 (1.1 L) を加えて、0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査をアセトン (50 mL) に溶解し、3mol/L塩酸 (1.0 mL) を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて、減圧下で濃縮し、濃縮液を酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10~酢酸エチル) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (2.3 g, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.69 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 9.58 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 365 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程5) 工程4で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (53 mg, 0.15 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) に溶解し、モルホリン (0.03 mL, 0.34 mmol) を加えて、加熱還流下で、2時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg, 0.60 mmol) を加えて、13時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却した後、攪拌しながら水を加えて、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(モルホリノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物をメタノール (1.0 mL) に溶解し、氷冷下で4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL)

を加えて、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残査を分取薄層クロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム=1/4）にて精製し、化合物 245（23 mg、44%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.26 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.53 (s, 5H), 3.72 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 6.27 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 348 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 246】

##### 【0350】

2-（5- {N- [3-（イミダゾール-1-イル）プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル）-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル（化合物 246）

実施例 245 と同様にして、実施例 245 の工程 4 で得られた 3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（5-ホルミルフラン-2-イル）フェニル酢酸メチル（53 mg, 0.15 mmol）から、1-（3-アミノプロピル）イミダゾール（0.03 mL, 0.25 mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（72 mg, 0.34 mmol）および 1, 2-ジクロロエタン（3.0 mL）を用いて、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（5- {N- [3-（イミダゾール-1-イル）プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル）フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物をメタノール（1.0 mL）および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液（1.0 mL）で処理し、化合物 246（20 mg, 35%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 6.26 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 6.36 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 9.01 (m, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 386 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 247】

##### 【0351】

3, 5-ジヒドロキシ-2- {5- [N-（3-モルホリノプロピル）アミノメチル] フラン-2-イル} フェニル酢酸メチル（化合物 247）

実施例 245 と同様にして、実施例 245 の工程 4 で得られた 3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（5-ホルミルフラン-2-イル）フェニル酢酸メチル（64 mg, 0.17 mmol）から、4-（3-アミノプロピル）モルホリン（0.05 mL, 0.34 mmol）から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（150 mg, 0.71 mmol）および 1, 2-ジクロロエタン（2.0 mL）を用いて、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2- {5- [N-（3-モルホリノプロピル）アミノメチル] フラン-2-イル} フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物をメタノール（1.0 mL）および 4 mol/L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液（1.0 mL）で処理し、化合物 247（35 mg、51 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.54 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 6.24 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 405 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例 248】

##### 【0352】

2- {5- [N-アセチル-N-（3-モルホリノプロピル）アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル（化合物 248）

（工程 1）実施例 247 で得られる 3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2- {5- [N-（3-モルホリノプロピル）アミノメチル] フラン-2-イル} フェニル酢酸メチル（46 mg, 0.094 mmol）をジクロロメタン（1.0 mL）に溶解し、ジメチルアミノピリジン（20 mg, 0.16 mmol）および無水酢酸（0.1 mL, 1.1 mmol）を加えて、20時間攪拌した。反応液にクロロホルムおよびを加えて分液した。有機層を 2 mol/L 塩酸、飽和炭酸水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減

圧下で留去した。得られた残査を分取薄層クロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム=1/9）にて精製し、2- {5- [N-アセチル-N-（3-モルホリノプロピル）アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス（メトキシメトキシ）フェニル酢酸メチル（45 mg, 89%）を得た。

APCI-MS (m/z): 535 (M+H)<sup>+</sup>

（工程2）実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2- {5- [N-アセチル-N-（3-モルホリノプロピル）アミノメチル] フラン-2-イル} -3, 5-ビス（メトキシメトキシ）フェニル酢酸メチル（45 mg, 0.084 mmol）から、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液（1.0 mL）およびメタノール（1.0 mL）を用いて、化合物248（25 mg, 67%）を得た。

APCI-MS (m/z): 447 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 2.10 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.25 (s, 5H), 3.54 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 6.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

#### 【実施例249】

##### 【0353】

3, 5-ジヒドロキシ-2-（5- {N- [3-（2-オキソピロリジン-1-イル）プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル）フェニル酢酸メチル（化合物249）

実施例245と同様にして、実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（5-ホルミルフラン-2-イル）フェニル酢酸メチル（70 mg, 0.19 mmol）から、1-（3-アミノプロピル）-2-ピロリジン（0.05 mL, 0.36 mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（150 mg, 0.71 mmol）および1, 2-ジクロロエタン（3.0 mL）を用いて、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（5- {N- [3-（2-オキソピロリジン-1-イル）プロピル] アミノメチル} フラン-2-イル）フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物を、メタノール（1.0 mL）および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液（1.0 mL）で処理し、化合物249（49 mg, 59%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 2.20 (m, 4H), 2.43 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 4.20 (br s, 2H), 6.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 403 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例250】

##### 【0354】

2- [5-（2-ベンゾイルエチル）フラン-2-イル] -3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル（化合物250）

（工程1）実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（5-ホルミルフラン-2-イル）フェニル酢酸メチル（250 mg, 0.69 mmol）をトルエン（7.0 mL）に溶解し、（ベンゾイルメチレン）トリフェニルホスホラン（520 mg, 1.4 mmol）を加えて、加熱還流下で、5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/2）にて精製し、2- {3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2- [5-（3-オキソ-3-フェニルプロパー1-エンイル）フラン-2-イル] フェニル} 酢酸メチル（310 mg, 96%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.44 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.71-6.73 (m, 2H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42-7.63 (m, 5H), 8.06-8.09 (m, 2H).

（工程2）上記で得られた2- {3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2- [5-（3-オキソ-3-フェニルプロパー1-エンイル）フラン-2-イル] フェニル} 酢酸メチル（310 mg, 0.66 mmol）をトルエン（10 mL）に溶解し、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム(I)クロリド（45 mg, 0.049 mmol）およびトリエチルシラン（0.81 mL, 4.9 mmol）を加えて、室温で10時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を

減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4）にて精製し、2-[5-(2-ベンゾイルエチル)フラン-2-イル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(210 mg, 68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.13 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 2H).

(工程3) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2-[5-(2-ベンゾイルエチル)フラン-2-イル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(70 mg, 0.15 mmol)から、メタノール(1.0 mL)および4mol/L塩酸の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物250(50 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 6.39 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.37-7.51 (m, 5H), 7.92-7.94 (m, 2H); APCI-MS ( $m/z$ ): 379 ( $M-H$ ) $^-$ .

#### 【実施例251】

##### 【0355】

3,5-ジヒドロキシ-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(化合物251)

実施例245と同様にして、実施例245の工程4で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル(67 mg, 0.18 mmol)から、N-メチルピペラジン(0.03 mL, 0.26 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(150 mg, 0.71 mmol)および1,2-ジクロロエタン(3.0 mL)を用いて、3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物を、メタノール(1.0 mL)および4mol/L塩酸の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)で処理し、化合物251(28 mg, 43%)を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 361 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.96 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 3.29 (br s, 3H), 3.62-4.00 (m, 8H), 4.56 (s, 2H), 6.30 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H).

#### 【実施例252】

##### 【0356】

2-[5-(N,N-ジエチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(化合物252)

実施例245と同様にして、実施例245の工程4で得られた3,5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル(58 mg, 0.16 mmol)から、ジエチルアミン(0.03 mL, 0.41 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(150 mg, 0.71 mmol)および1,2-ジクロロエタン(3.0 mL)を用いて、2-[5-(N,N-ジエチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3,5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチルを得た。さらに得られた化合物を、メタノール(1.0 mL)および4mol/L塩酸の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)で処理し、化合物251(21 mg, 39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 3.19 (q,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.26 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 334 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例253】

##### 【0357】

3,5-ジヒドロキシ-2-[5-(ヒドロキシイミノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(化合物253)

(工程1) 実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル(50 mg, 0.14 mmol)をピリジン(2.0 mL)に溶解し、ヒドロキシアミン・塩酸塩(15 mg, 0.20 mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(ヒドロキシイミノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(52 mg, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 5.13 (s, 1.4H), 3.71-3.63 (m, 5H), 5.14 (s, 0.6H), 7.98 (s, 1H), 5.18 (s, 1.4H), 5.19 (s, 0.6H), 6.83-6.54 (m, 4H); APCI-MS (m/z): 380 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(ヒドロキシイミノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(52 mg, 0.13 mmol)から、メタノール(1.0 mL)および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物253(27 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 6.23 (m, 1H), 6.27 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.3H), 6.30 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.7H), 6.25 (d,  $J = 3.3$  Hz, 0.7H), 6.46 (d,  $J = 3.3$  Hz, 0.3H), 6.65 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.3H), 7.26 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.7H), 7.30 (s, 0.7H), 7.88 (s, 0.3H); APCI-MS (m/z): 290 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例254】

##### 【0358】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-(メトキシイミノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(化合物254)

(工程1) 実施例253の工程1と同様にして、実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル(72 mg, 0.20 mmol)から、ピリジン(2.0 mL)および0-メチルヒドロキシアミン・塩酸塩(20 mg, 0.24 mmol)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(メトキシイミノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(75 mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.41 (s, 2.1H), 3.42 (s, 0.9H), 3.48 (s, 2.1H), 3.49 (s, 0.9H), 3.64-3.63 (m, 5H), 3.94 (s, 2.1H), 4.05 (s, 0.9H), 5.13 (s, 1.4H), 5.13 (s, 0.6H), 5.17 (s, 1.4H), 5.18 (s, 0.6H), 6.51-6.83 (m, 4H), 7.37 (s, 0.3H), 7.92 (s, 0.7H); APCI-MS (m/z): 394 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(メトキシイミノメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(75 mg, 0.19 mmol)から、メタノール(1.0 mL)および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物254(55 mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 5.33 (s, 3H), 6.23 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.52 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.3H), 6.63 (d,  $J = 3.3$  Hz, 0.7H), 6.69 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.3H), 7.16 (d,  $J = 3.3$  Hz, 0.7H), 7.29 (s, 0.7H), 7.87 (s, 0.3H); APCI-MS (m/z): 306 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例255】

##### 【0359】

2-(フラン-2-イル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(化合物253)

(工程1) 実施例1の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル(120 mg, 0.35 mmol)をトルエン(4.0 mL)に溶解し、トリブチル(フラン-2-イル)スズ(250 mg, 0.71 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(32 mg, 0.035 mmol)およびトリフェニルホスフィン(37 mg, 0.14 mmol)を加えて、加熱還流下で、6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和フッ化アンモニウム水溶液を加えて、さらに2時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し

た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査を分取薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2）にて精製し、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（フラン-2-イル）フェニル酢酸メチル（73 mg, 62%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.39 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.43 (dd, J = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 337 (M+H)<sup>+</sup>.

（工程2）実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-（フラン-2-イル）フェニル酢酸メチル（73 mg, 0.21 mmol）から、メタノール（1.0 mL）および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液（1.0 mL）を用いて、化合物255（28 mg, 53%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 3.50 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 3.3, 0.82 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.8, 0.82 Hz, 1H); APCI-MS (m/z): 249 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例256】

##### 【0360】

6-エチル-4-（フラン-2-イル）-5-〔2-（2-ヒドロキシエトキシ）エチル〕ベンゼン-1, 3-ジオール（化合物256）

（工程1）実施例243の工程1と同様にして、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-エチルフェニル酢酸メチル（4.5 g, 17 mmol）から、水素化アルミニウムリチウム（640 mg, 17 mmol）およびジエチルエーテル（100 mL）を用いて、2-〔3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-エチルフェニル〕エタノール（3.8 g, 94%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39 (br s, 1H), 2.81 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 5.14 (s, 4H), 6.57 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.62 (t, J = 2.3 Hz, 1H).

（工程2）実施例243の工程2と同様にして、上記で得られた2-〔3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-エチルフェニル〕エタノール（2.4 g, 8.8 mmol）から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物（1.0 g, 25 mmol）、2-（2-ブロモエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン（2.9 mL, 19 mmol）およびN, N-ジメチルホルムアミド（50 mL）を用いて、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-エチル-1-〔2-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）エチル〕ベンゼン（2.1 g, 60%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.49-1.83 (m, 6H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 7.0, 3.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ESI-MS (m/z): 416 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

（工程3）実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-エチル-1-〔2-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）エチル〕ベンゼン（2.1 g, 5.3 mmol）から、N-ブロモコハク酸イミド（1.0 g, 5.6 mmol）およびN, N-ジメチルホルムアミド（50 mL）を用いて、1, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-4-エチル-3-〔2-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）エチル〕ベンゼン（2.1 g, 89%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.86-1.49 (m, 6H), 2.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 6H), 3.90 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (s, 1H).

（工程4）実施例235の工程2と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-ブロモ-4-エチル-3-〔2-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）エチル〕ベンゼン（150 mg, 0.34 mmol）から、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド（200 mg, 0.29 mmol）およびトリブチル（フラン-2-イル）スズ（0.3 mL, 0.96 mmol）を用いて、1, 5-ビス（メトキシメトキシ）-4-

エチル-2-(フラン-2-イル)-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)エチル]ベンゼン (92 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.48-1.90 (m, 6H), 2.70 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.49-3.52 (m, 6H), 3.80 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.32 (dd,  $J = 3.3, 0.7$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 3.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 20, 0.7$  Hz, 1H).

(工程5) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチル-2-(フラン-2-イル)-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)エチル]ベンゼン (92 mg, 0.20 mmol) から、メタノール (1.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキササン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物256 (43 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.73 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.38-3.48 (m, 4H), 3.59 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.29 (dd,  $J = 3.1, 0.55$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 3.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 1.8, 0.55$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 293 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【実施例257】

##### 【0361】

2-[2-エチル-6-(フラン-2-イル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (化合物257)

(工程1) 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル (370 mg, 1.2 mmol) をメタノール (6.0 mL) に溶解し、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を2mol/L塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸を得た。得られた化合物をクロロホルム (12 mL) に溶解し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (230 mg, 1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (190 mg, 1.2 mmol) およびN-(2-メトキシエチル)メチルアミン (0.13 mL, 1.2 mmol) を順次加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル]-N-メチルアセトアミド (390 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.33-3.47 (m, 6H), 3.58 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.71 (m, 1H).

(工程2) 上記で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル]-N-メチルアセトアミド (390 mg, 1.1 mmol) をクロロホルムに溶解し、-30℃で攪拌しながら、ヨウ素 (310 mg, 1.2 mmol) および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (520 mg, 1.2 mmol) を加えて、1時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、室温に昇温しながら2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-ヨードフェニル]-N-メチルアセトアミド (310 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.28-3.66 (m, 15H), 5.17 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.86 (s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 482 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程3) 実施例235の工程2と同様にして、上記で得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-6-ヨードフェニル]-N-メチルアセトアミド (310



mg, 0.62 mmol) から、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (50 mg, 0.07 mmol) およびトリブチル (フラン-2-イル) スズ (0.3 mL, 0.96 mmol) を用いて、2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (フラン-2-イル) フェニル] -N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアセトアミド (240 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 3.32-3.40 (m, 8H), 3.49-3.58 (m, 7H), 5.04 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.47 (m, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 422 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(工程4) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた2- [3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-エチル-6- (フラン-2-イル) フェニル] -N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアセトアミド (240 mg, 0.54 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物257 (110 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (m, 3H), 2.49 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.46-3.62 (m, 6H), 5.47 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 332 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例258】

##### 【0362】

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (ヒドロキシメチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (化合物258)

(工程1) 実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (5-ホルミルフラン-2-イル) フェニル酢酸メチル (0.44 g, 1.2 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、溶液を4℃まで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (45 mg, 1.2 mmol) を加えて、室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応混合物に1mol/L塩酸 (10 mL) を加えて、クロロホルム (0.10 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/1) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [5- (ヒドロキシメチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.36 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.62 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.57 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 349 ( $\text{M}-\text{OH}$ ) $^+$ .

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- [5- (ヒドロキシメチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (70 mg, 0.19 mmol) を2-プロパノール (3.0 mL) に溶解し、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を加えて、室温で20分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、実施例258 (52 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.55 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.04 (br. s, 2H), 6.29 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 261 ( $\text{M}-\text{OH}$ ) $^+$ .

#### 【実施例259】

##### 【0363】

3, 5-ジヒドロキシ-2- [5- (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (化合物259)

(工程1) 実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2- (5-ホルミルフラン-2-イル) フェニル酢酸メチル (0.13 g, 0.36 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解し、(ベンゾイルメチレン) トリフェニルホスホラン (0.18 g, 0.47 mmol) を加えて、110℃で10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した

。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9～1/2）にて精製し、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-[5-（3-オキソ-3-フェニルプロペン-1-イル）フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル（0.16 g, 96%）を得た。

APCI-MS (*m/z*): 467 (*M*+H)<sup>+</sup>.

（工程2）上記で得られた3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-[5-（3-オキソ-3-フェニルプロペン-1-イル）フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル（0.11 g, 0.23 mmol）を酢酸エチル（10 mL）に溶解し、10% パラジウム炭素（50 mg）を加えて、水素加圧下（0.3 MPa）、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム/酢酸=2/10/0.1）にて精製し、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-[5-（3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル（69 mg, 65%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.04-2.15 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H); APCI-MS (*m/z*): 471 (*M*+H)<sup>+</sup>.

（工程3）上記で得られた3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-[5-（3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル（68 mg, 0.15 mmol）をメタノール（2.5 mL）に溶解し、溶液を4℃まで冷却した後、10% 塩酸のメタノール溶液（2.5 mL）を加えて、室温まで昇温しながら1時間攪拌した。さらに、反応混合物に4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム=1/9）にて精製し、化合物259（21 mg, 38%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 2.00-2.07 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.53 (s, 5H), 3.67 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.31 (br.s, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H); APCI-MS (*m/z*): 383 (*M*+H)<sup>+</sup>.

#### 【実施例260】

##### 【0364】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-（2-メトキシカルボニルエチル）フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル（化合物260）

（工程1）実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-[5-ホルミルフラン-2-イル]フェニル酢酸メチル（0.19 g, 0.52 mmol）をトルエン（5.0 mL）に溶解し、（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（0.21 g, 0.63 mmol）を加えて、80℃で5時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン～酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2）にて精製し、3-{5-[2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（メトキシカルボニルメチル）フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル（0.12 g, 56%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.44 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.26 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H); FAB-MS (*m/z*): 421 (*M*+H)<sup>+</sup>.

（工程2）上記で得られた3-{5-[2, 4-ビス（メトキシメトキシ）-6-（メトキシカルボニルメチル）フェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル（0.12 g, 0.29 mmol）を酢酸エチル（20 mL）に溶解し、10% パラジウム炭素（46 mg）を加えて、水素加圧下（0.3 MPa）、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2）にて精製し、3, 5-ビス（メトキシメトキシ）-2-[5-（2-メトキシカルボニルエ

チル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.12 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz):  $\delta$  (ppm) 2.68 (dd,  $J = 7.3, 8.3$  Hz, 2H), 2.98 (dd,  $J = 7.3, 8.3$  Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.10 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 391 ( $\text{M-Ome}$ ) $^-$ .

(工程3) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(2-メトキシカルボニルエチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.12 g, 0.28 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解し、10% 塩酸のメタノール溶液 (7.0 mL) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物260 (65 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.69 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 6.15 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.38 (br.s, 2H); APCI-MS ( $m/z$ ): 335 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

#### 【実施例 261】

##### 【0365】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-(3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (化合物261)

(工程1) 実施例245の工程4で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(5-ホルミルフラン-2-イル) フェニル酢酸メチル (0.14 g, 0.39 mmol) をトルエン (5.0 mL) に溶解し、(アセチルメチレン) トリフェニルホスホラン (0.15 g, 0.46 mmol) を加えて、80℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/9~1/2) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソブター1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.13 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.33 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.56 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 405 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程2) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソブター1-エン-1-イル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.13 g, 0.32 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (46 mg) を加えて、水素加圧下 (0.3 MPa)、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/2) にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.12 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (s, 3H), 2.77-2.94 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.07 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 405 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程3) 上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソブチル) フラン-2-イル] フェニル酢酸メチル (0.11 g, 0.27 mmol) をメタノール (2.0 mL) に溶解し、10% 塩酸のメタノール溶液 (2.0 mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水 (30 mL) を加えて分液した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、さらに結晶化 (ジイソプロピルエーテル) することにより、化合物261 (65 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.79-2.96 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.10 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 317 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

## 【実施例 262】

## 【0366】

3, 5-ジヒドロキシ-2-[5-(3-オキソブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸 (化合物 262)

実施例 261 で得られる化合物 261 (20 mg, 0.063 mmol) をアセトニトリル (2.0 mL) に溶解し、4mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 4.0 mmol) を加えて、60°C で 3 時間攪拌した。反応液に 3mol/L 塩酸 (4.0 mL) を加えて、クロロホルム (50 mL) で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/6) にて精製し、化合物 262 (10 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.86 (br. s, 4H), 3.49 (s, 2H), 6.07 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H).

## 【実施例 263】

## 【0367】

2-[5-(アミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 263)

(工程 1) 実施例 258 の工程 1 で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (0.37 g, 1.0 mmol) を、トルエン (10 mL) に溶解し、N-アリルオキシカルボニル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.44 g, 1.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.39 g, 1.5 mmol) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.30 mL, 1.5 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、2-[5-[N-(アリルオキシカルボニル)-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノメチル]フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (0.60 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.60-4.63 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.16-5.27 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.41 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.69-7.90 (m, 3H), 8.30-8.33 (m, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 635 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程 2) 上記で得られた 2-[5-[N-(アリルオキシカルボニル)-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノメチル]フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (0.60 g, 0.95 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.26 g, 1.9 mmol) およびチオフェノール (0.13 mL, 1.2 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水 (0.10 L) を加えて、酢酸エチル (0.10 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、2-[5-(N-アリルオキシカルボニルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (0.34 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.35 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (dd,  $J = 3.0, 10.2$  Hz, 1H), 5.30 (dd,  $J = 3.0, 17.1$  Hz, 1H), 5.57 (br. s, 1H), 5.91 (ddt,  $J = 10.2, 17.1, 5.6$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 450 ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程 3) 上記で得られた 2-[5-(N-アリルオキシカルボニルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (0.34 g, 0.76

mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (44 mg, 0.038 mmol)、トリフェニルホスフィン (53 mg, 0.20 mmol) およびピペリジン (0.32 mL, 3.8 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、2-[5-(アミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.20 g, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.21 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 349 ( $\text{M-NH}_2$ ) $^+$ .

(工程4) 上記で得られた2-[5-(アミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.18 g, 0.49 mmol) を5% 塩酸のメタノール溶液 (10 mL) に溶解し、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/6) にて精製し、化合物 263 (67 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.55 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.32 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 276 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 264】

##### 【0368】

2-[5-(N-アセチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル (化合物 264)

実施例 263 の工程2で得られる2-[5-(N-アリルオキシカルボニルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (30 mg, 0.067 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (4.5 mg, 0.0039 mmol)、トリフェニルホスフィン (6.0 mg, 0.023 mmol) およびピペリジン (0.032 mL, 0.38 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。さらに、反応混合物に無水酢酸 (0.10 mL, 1.1 mmol) およびピリジン (0.10 mL, 1.2 mmol) を加えて、4時間攪拌した後、メタノールを加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (50 mL) に溶解し、1mol/L塩酸 (4.0 mL) を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=2/1) にて精製し、2-[5-(N-アセチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物を5% 塩酸のメタノール溶液 (2.0 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物 264 (4.0 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.97 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.26 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 318 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 265】

##### 【0369】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-[5-(3-オキソブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 265)

(工程1) 実施例1の工程2で得られた3, 5-ビス (メトキシメトキシ) フェニル酢酸メチル (0.10 g, 0.37 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (0.20 g, 1.1 mmol) を加えて、加熱還流下で4時間攪拌した後、さらにN-ブロモコハク酸イミド (0.29 g, 1.6 mmol) を加えて、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/2) にて精製し、3, 5-ビス (メトキシメトキシ)-2, 6-ジプロ

モフェニル酢酸メチル (0.10 g, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.52 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.23 (s, 4H), 7.02 (s, 1H).

(工程2) 上記で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2, 6-ジブロモフェニル酢酸メチル (0.28 g, 0.66 mmol) をトルエン (3.5 mL) に溶解し、トリブチル[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]スズ (0.30 g, 0.70 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (60 mg, 0.066 mmol) およびトリフェニルホスフィン (70 mg, 0.27 mmol) を加えて、室温で0.5時間攪拌した後、加熱還流下で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル (0.10 L) および飽和フッ化カリウム水溶液 (5.0 mL) を加えて、0.5時間攪拌し、濾過した。濾液を分液し、有機層を3mol/L塩酸 (50 mL) および水 (50 mL) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (0.13 g, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.65 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 9.63 (s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 443 ( $^{79}\text{Br}$ ), 445 ( $^{81}\text{Br}$ ) ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程3) 上記で得られる 3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (0.14 g, 0.31 mmol) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解し、(アセチルメチレン)トリフェニルホスホラン (0.19 g, 0.61 mmol) を加えて、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/2)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-[5-(3-オキソブター-1-エン-1-イル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (0.14 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.52 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 483 ( $^{79}\text{Br}$ ), 485 ( $^{81}\text{Br}$ ) ( $M+H$ ) $^+$ .

(工程4) 上記で得られたアルゴン雰囲気下、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-[5-(3-オキソブター-1-エン-1-イル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (0.11 g, 0.23 mmol) をトルエン (2.0 mL) に溶解し、トリエチルシラン (0.15mL, 0.94 mmol) およびトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド (30 mg, 0.032 mmol) を加えて、室温で10時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~酢酸エチル)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-[5-(3-オキソブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチルを得た。得られた化合物を10%塩酸のメタノール溶液 (5.0 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=1/9)にて精製し、化合物265 (33 mg, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.28 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.14 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.66 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 395 ( $^{79}\text{Br}$ ), 397 ( $^{81}\text{Br}$ ) ( $M-H$ ) $^-$ .

#### 【実施例266】

##### 【0370】

2-[5-(N-アセチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸 (化合物266)

実施例264で得られる2-[5-(N-アセチルアミノメチル)フラン-2-イル]-3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル (45 mg, 0.15 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.20 mL, 2.12 mmol) およびピリジン (0.20 mL)

L, 2.5 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0 mL) を加えて、0.5時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 4.0 mmol) を加えて、40℃で4時間攪拌した。反応液に3mol/L塩酸 (3.0 mL) を加えて、減圧下で濃縮し、得られた残渣をHP-20 (三菱化学工業; 水 ~ アセトニトリル/水 = 1/4) にて精製し、化合物 266 (23 mg, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.93 (s, 3H), 3.48 (br.s, 2H), 4.15 (br.s, 2H), 6.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H); APCIMS ( $m/z$ ): 304 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 267】

##### 【0371】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-[5-(2-メトキシカルボニルエチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 267)

(工程1) 実施例 265 の工程3で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-[5-(5-ホルミルフラン-2-イル)フェニル酢酸メチル (0.11 g, 0.25 mmol) のトルエン (4.0 mL) 溶液に (カルボメトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (0.17 g, 0.51 mmol) を加えて、60℃で4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、3-{5-[4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-ブロモ-2-メトキシカルボニルメチルフェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル (0.12 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.41 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.21 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 499 ( $^7\text{Br}$ ), 501 ( $^8\text{Br}$ ) ( $\text{M+H}$ ) $^+$ .

(工程2) アルゴン雰囲気下、上記で得られた 3-{5-[4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-ブロモ-2-メトキシカルボニルメチルフェニル]フラン-2-イル}アクリル酸メチル (89 mg, 0.18 mmol) のトルエン (2.0 mL) 溶液にトリエチルシラン (0.15 mL, 0.94 mmol) とトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム(I)クロリド (30 mg, 0.032 mmol) を加えて、50℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン~酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、3-{5-[4, 6-ビス (メトキシメトキシ) -3-ブロモ-2-メトキシカルボニルメチルフェニル]フラン-2-イル}プロパン酸メチルを得た。さらに、得られた化合物を10%塩酸のメタノール溶液 (5.0 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、化合物 267 (35 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.17 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 411 ( $^7\text{Br}$ ), 413 ( $^8\text{Br}$ ) ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

#### 【実施例 268】

##### 【0372】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-[5-(3-ヒドロキシイミノ-3-メチルプロピル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (化合物 268)

(工程1) 実施例 253 の工程1と同様にして、実施例 261 の工程2で得られる 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-[5-(3-オキソブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (100 mg, 0.24 mmol) から、ピリジン (2.0 mL) およびヒドロキシアミン・塩酸塩 (30 mg, 0.40 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-ブロモ-6-[5-(3-ヒドロキシイミノ-3-メチルプロピル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル (96 mg, 96%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 422 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-[5-(3-ヒドロキシイミノ-3-メチルプロピル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(96 mg, 0.22 mmol)から、メタノール(1.0 mL)および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物268(60 mg, 82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 1.79 (s, 1.2H), 1.80 (s, 1.8H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.04-6.06 (m, 1H), 6.22-6.27 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 334 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 【実施例269】

##### 【0373】

2-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ-6-[5-(3-メトキシイミノ-3-メチルプロピル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(化合物269)

(工程1) 実施例253の工程1と同様にして、実施例261の工程2で得られる3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-[5-(3-オキソブチル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(53 mg, 0.13 mmol)から、ピリジン(2.0 mL)および0-メチルヒドロキシアミン塩酸塩(20 mg, 0.24 mmol)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-[5-(3-メトキシイミノ-3-メチルプロピル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(53 mg, 94%)を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 436 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-6-[5-(3-メトキシイミノ-3-メチルプロピル)フラン-2-イル]フェニル酢酸メチル(53 mg, 0.12 mmol)から、メタノール(1.0 mL)および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物269(35 mg, 84%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 1.80 (s, 1.5H), 1.82 (s, 1.5H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.76 (s, 3H), 6.05-6.09 (m, 1H), 6.18-6.31 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 348 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 【実施例270】

##### 【0374】

3, 5-ジヒドロキシ-2-(2-ナフチル)フェニル酢酸メチル(化合物270)

実施例1の工程3と同様にして、実施例1の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル(93 mg, 0.27 mmol)から、2-ナフタレンボロン酸(70 mg, 0.41 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液(0.4 mL)および1, 2-ジメトキシエタン(3.0 mL)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-ナフチル)フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例1の工程4と同様にして、得られた化合物から、メタノール(2.0 mL)および4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を用いて、化合物270(39 mg, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.33 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 6.35 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H); APCI-MS ( $m/z$ ): 307 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例271】

##### 【0375】

3, 5-ジヒドロキシ-2-(ジベンゾフラン-4-イル)フェニル酢酸メチル(化合物271)

実施例1の工程3と同様にして、実施例1の工程2で得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル(94 mg, 0.27 mmol)から4-ジベンゾフランボロン酸(85 mg, 0.40 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)



) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (ジベンゾフラン-4-イル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 271 (67 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (s, 5H), 6.33 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.24-7.50 (m, 5H), 7.96-8.04 (m, 2H); APCI-MS ( $m/z$ ): 347 (M-H)

#### 【実施例 272】

##### 【0376】

3, 5-ジヒドロキシ-2- (1-ナフチル) フェニル酢酸メチル (化合物 272)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (95 mg, 0.27 mmol) から、1-ナフタレンボロン酸 (70 mg, 0.41 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (15 mg, 0.013 mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (0.4 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (1-ナフチル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 272 (39 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.20 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 6.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.22-7.50 (m, 5H), 7.84 (m, 2H), FAB-MS ( $m/z$ ): 308 (M+H) $^+$ .

#### 【実施例 273】

##### 【0377】

2- (1, 3-ベンゾジオキサラン-5-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-2- (2-チエニル) フェニル酢酸メチル (化合物 273)

実施例 1 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 2 で得られた 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (100 mg, 0.29 mmol) から、3, 4- (メチレンジオキシ) フェニルボロン酸 (73 mg, 0.44 mmol)、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (10 mg, 0.017 mmol)、炭酸セシウム (300 mg, 0.92 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL) および水 (0.5 mL) を用いて、2- (1, 3-ベンゾジオキサラン-5-イル) - 3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (2-チエニル) フェニル酢酸メチルを得た。さらに実施例 1 の工程 4 と同様にして、得られた化合物から、メタノール (2.0 mL) および 4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物 273 (61 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.27 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); FAB-MS ( $m/z$ ): 302 (M+H) $^+$ .

#### 【実施例 274】

##### 【0378】

3, 5-ジヒドロキシ-2- (2-チエニル) フェニル酢酸メチル (化合物 274)

(工程 1) 実施例 1 の工程 2 と同様にして、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2-ブロモフェニル酢酸メチル (190 mg, 0.56 mmol) から、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (51 mg, 0.056 mmol)、トリブチル (2-チエニル) スズ (0.36 mL, 1.1 mmol) を用いて、3, 5-ビス (メトキシメトキシ) - 2- (2-チエニル) フェニル酢酸メチル (130 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.27 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 3.3, 1.3$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 5.0, 3.3$  Hz, 1H), 7.29 (dd

,  $J = 5.0, 1.3 \text{ Hz}$ , 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 352 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られた3, 5-ビスメトキシメトキシ-2-(2-チエニル)フェニル酢酸メチル (130 mg, 0.37 mmol) から、メタノール (2.0 mL) および4mol/L塩酸1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を用いて、化合物274 (63 mg, 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.46 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 5.37 (br s, 1H), 6.38 ( $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.98 (dd,  $J = 3.6, 1.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J = 5.0, 3.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J = 5.0, 1.3 \text{ Hz}$ , 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 263 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例275】

##### 【0379】

6-エチル-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-(2-チエニル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物275)

(工程1) 実施例235の工程2と同様にして、実施例174の工程2で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブromo-4-エチル-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)エチル]ベンゼン (140 mg, 0.29 mmol) から、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (200 mg, 0.29 mmol) およびトリブチル(2-チエニル)スズ (0.3 mL, 0.95 mmol) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-チエニル)-4-エチル-3-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)エチル]ベンゼン (92 mg, 66%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.35 (dd,  $J = 5.1, 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (dd,  $J = 5.1, 3.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.88 (dd,  $J = 3.3, 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 6.84 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.87-3.60 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 2.70 (q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 1.74-1.47 (m, 6H), 1.15 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H).

(工程2) 実施例1の工程4と同様にして、上記で得られたビアリアル (90 mg, 0.18 mmol) から、メタノール (3.0 mL) および4mol/L塩酸1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を用いて、化合物275 (56 mg, 70%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.06 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.72 (t,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.30 (t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.39 (t,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.51 (t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 2H), 6.24 (s, 1H), 6.80 (d,  $J = 3.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ , 1H); APCI-MS ( $m/z$ ): 307 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【実施例276】

##### 【0380】

6-エチル-4-(6-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物276)

(工程1) 4-エチルレゾルシノール (3.1 g, 22 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (10 mL, 57 mmol) およびメトキシメチルクロリド (3.8 mL, 50 mmol) を加えて、室温で8時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチルベンゼン (3.0 g, 60%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 2.59 (q,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.47 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.65 (dd,  $J = 8.3, 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H).

(工程2) 上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-エチルベンゼン (2.9 g, 13 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、N-ブromoこはくイミド (2.5 g, 14 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4)

にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-エチルベンゼン (3.7 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.54 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

(工程3) 上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-エチルベンゼン (570 mg, 1.9 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で攪拌しながら、1.5mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (1.9 mL, 2.9 mmol) を加えて、30分間攪拌した。反応液に2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (430 mg, 2.8 mmol) を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで昇温した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣にジクロロメタン (30 mL) および二クロム酸ピリジニウム (1.0 g, 2.7 mmol) を加えて、室温で18時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4~1/2) にて精製し、2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-5-エチルフェニル=2-フルオロ-3-メトキシフェニル=ケトン (450 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.56 (dd,  $J = 13.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.66 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

(工程4) 上記で得られた2, 4-ビス(メトキシメトキシ)-5-エチルフェニル=2-フルオロ-3-メトキシフェニル=ケトン (20 mg, 0.069 mmol) をエタノール (2.0 mL) に溶解し、ヒドラジン・水和物 (0.05 mL, 1.0 mmol) を加えて、加熱還流下で12時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、えられた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(6-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-4-エチルベンゼン (14 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.70-6.81 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

(工程5) 上記で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-(6-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-4-エチルベンゼン (14 mg, 0.037 mmol) をメタノール (1.0 mL) に溶解し、4mol/L塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水層を酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をクロロホルムで結晶化し、化合物276 (10 mg, 95%) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 285 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

#### 【実施例277】

##### 【0381】

6-エチル-4-(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼン-1, 3-ジオール (化合物277)

(工程1) 実施例276の工程3と同様にして、実施例276の工程2で得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-4-エチルベンゼン (420 mg, 1.4 mmol) から、1.5mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (1.4 mL, 2.1 mmol)、2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド (280 mg, 1.7 mmol) およびテトラヒドロフラン (15 mL) を用いて、を得た。さらに得られた化合物を二クロム酸ピリジニウム (750 mg, 2.0 mmol) を用いて、を得た。

1) およびジクロロメタン (15 mL) で処理し、2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -5-エチルフェニル=2-フルオロ-3-ニトロフェニル=ケトン (160 mg, 29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.46 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H).

(工程 2) 実施例 276 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 2, 4-ビス (メトキシメトキシ) -5-エチルフェニル=2-フルオロ-3-ニトロフェニル=ケトン (55 mg, 0.14 mmol) から、ヒドラジン・水和物 (0.05 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) およびエタノール (1.0 mL) を用いて、1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(6-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル) -4-エチルベンゼン (37 mg, 68 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

(工程 3) 実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ビス (メトキシメトキシ) -2-(6-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル) -4-エチルベンゼン (37 mg, 0.096 mmol) から、4mol/L塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) を用いて、化合物 277 (25 mg, 87%) を得た。

ESI-MS (m/z): 300 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

#### 【実施例 278】

##### 【0382】

4-ベンゾイミダゾール-2-イル-6-エチルベンゼン-1, 3-ジオール (化合物 278)

(工程 1) 4-エチルレゾルシノール (10 g, 73 mmol) をアセトン (250 mL) に溶解し、炭酸カリウム (30 g, 220 mmol) および臭化アリル (15 mL, 170 mmol) を加えて、加熱還流下で 4 時間した。反応液を室温まで冷却し、セライトを通して濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9) にて精製し、1, 5-ジアリルオキシ-4-エチルベンゼン (15 g, 95 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 4H), 5.24-5.30 (m, 2H), 5.37-5.46 (m, 2H), 5.99-6.31 (m, 2H), 6.42-6.46 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

(工程 2) 上記で得られた 1, 5-ジアリルオキシ-4-エチルベンゼン (10 g, 47 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (8.0 mL, 86 mmol) を加えて、80℃で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残査に破碎氷を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4) にて精製し、2, 4-ジアリルオキシ-5-エチルベンズアルデヒド (10 g, 89 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.14-4.64 (m, 4H), 5.30-5.35 (m, 2H), 5.40-5.48 (m, 2H), 6.00-6.12 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 10.4 (s, 1H).

(工程 3) 上記で得られた 2, 4-ジアリルオキシ-5-エチルベンズアルデヒド (4.0 g, 16 mmol) を tert-ブタノール (50 mL) とジクロロメタン (10 mL) と水 (10 mL) の混合溶液に溶解し、リン酸水素ナトリウム (3.9 g, 33 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (8.0 mL, 76 mmol)、亜塩素酸 (4.5 g, 50 mmol) を順に加えて、36 時間攪拌した。反

応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣に 1 mol/L 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をトリチレーション（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4）し、2, 4-ジアリルオキシ-5-エチル安息香酸（3.8 g, 90 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 2H), 5.31-5.51 (m, 4H), 5.98-6.13 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

(工程 4) 上記で得られた 2, 4-ジアリルオキシ-5-エチル安息香酸 (300 mg, 1.1 mmol) をオキシ塩化リン (5.0 mL) に溶解し、o-フェニレンジアミン (150 mg, 1.4 mmol) を加えて、2 時間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下で留去した後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9~1/4）にて精製し、1, 5-ジアリルオキシ-2-（ベンゾイミダゾール-2-イル）-4-エチルベンゼン (311 mg, 86 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 5.29-5.54 (m, 4H), 6.01-6.21 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H).

(工程 5) 上記で得られた 1, 5-ジアリルオキシ-2-（ベンゾイミダゾール-2-イル）-4-エチルベンゼン (47 mg, 0.14 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で攪拌しながら 1.0 mol/L 臭化ボランの n-ヘキサン溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を加えて、20 分間攪拌した。反応液に水を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2）にて精製し、化合物 278 (29 mg, 82%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.63 (s, 1H).

#### 【実施例 279】

##### 【0383】

6-エチル-4-（1-フェニルベンゾイミダゾール-2-イル）ベンゼン-1, 3-ジオール（化合物 279）

(工程 1) 実施例 278 の工程 4 と同様にして、実施例 278 の工程 3 で得られた 2, 4-ジアリルオキシ-5-エチル安息香酸 (130 mg, 0.50 mmol) から、N-フェニル-o-フェニレンジアミン (110 mg, 0.60 mmol) およびオキシ塩化リン (5.0 mL) を用いて、1, 5-ジアリルオキシ-2-（1-フェニルベンゾイミダゾール-2-イル）-4-エチルベンゼン (140 mg, 69 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.97-5.07 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.46 (s, 1H), 7.88 (m, 1H).

(工程 2) 実施例 278 の工程 5 と同様にして、上記で得られた 1, 5-ジアリルオキシ-2-（1-フェニルベンゾイミダゾール-2-イル）-4-エチルベンゼン (140 mg, 0.34 mmol) から、1.0 mol/L 臭化ボランの n-ヘキサン溶液 (1.0 mL, 1.0 mmol) およびジクロロメタン (5.0 mL) を用いて、化合物 279 (83 mg, 73%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 331 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.20 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13-7.27 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 4H).

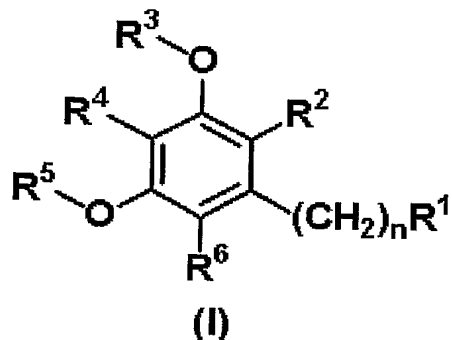
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤を提供すること。

【解決手段】 一般式(I)

【化13】



(式中、nは0～10の整数を表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-OR<sup>13</sup>などを表し、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基などを表し、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルなどを表す) で表されるベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤などを提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 4 3 2 7 7 6

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 2 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社